علم الدواء

PHARMACOLOGY



تأليف
الصيدلاني غسان حجاوي
الصيدلاني أديب عبد الفتاح الصوص
الصيدلانية حياة حسين المسيمي
الصيدلانية رولا محمد جميل قاسم





تاليــف
الصيدلاني غســـان حجـــاوي
الصيدلاني أديب عبد الفتاح الصوص
الصيدلانية حيـاة حسـين المسيـمـي
الصيدلانية رولا محمد جميـل قاسم



1428هـ - 2007 م

615,1

المسيمي. حياة وآخرون

علـــــــم الــــــدواء

عمـان : دار الثقـافة ، 2006

رقـــم الإيــــــداع : (1992/2/87)

الـــواصــــــــفـــــــات : / الــدواء/

● تم إعـــــداد بيانات الفهرسة والتصنيـف الأولية من قبل دائرة المكتبة الوطنية

الطبعة الأولى / الإصدار الأول - 1992

الطبعة الأولى / الإصدار الثاني - 1998

الطبعة الأولى / الإصدار الثالث - 2002

الطبعة الأولى / الإصدار الرابع - 2007



المركز الرئيسي: عمان - وسط البلد - قرب الجامع الحسيني عمارة الحجيري

هاتف: 4646361 6 (962 +) فاكس: 4610291 6 (962 +) ص. ب 1532 عمان 11118 الأردن

فرع الجامعة: عمان - شارع الملكة رانيا العبدالله (الجامعة سابقاً) - مقابل بوابة العلوم - مجمع عربيات التجاري

هاتف: 5341929 6 (962 +) فاكس: 5344929 6 (962 +) ص. ب 20412 عمان 11118 الأردن

Website: www.daralthaqafa.com e-mail: info@daralthaqafa.com

تصميم وإنتاج

مكتب دار الثقافة للتصميم والإنتاج

المقـدمة

خلق الله الـداء وخلق له الـدواء، وكما يقال: «فإن الصحة تاج على رؤوس الأصحاء لا يقدّره إلاّ المرضى».

إنَّ صحة الإنسان ما هي إلاّ مؤشر حقيقي على رقي المجتمعات، وقدرة الفرد الإنتاجية والاجتماعية. . . الخ. لذا يجب على كل فرد أن يحدد ويختار ما يناسبه ليحافظ دائماً وفي كل الظروف على صحته. ولكن أسباب المرض كثيرة ومتنوعة، فمنذ بدء الخليقة اجتهد الإنسان لمقاومة حدوث المرض، أو منع استفحاله عند حدوثه باستعمال مواد من مصادر حيوانية أو نباتية أو معدنية. وسميت تلك المواد «بالأدوية» والتي تطورت لتواكب التكنولوجيا الحديثة من حيث أشكالها وتنوع آلياتها وتقليل آثارها الجانبية حتى ما وصلت إليه اليوم.

وقد جاء هذا الكتاب الرابع ضمن سلسلة الكتب الطبية التي تم إعدادها من قبلنا لتصبح متكاملة تمكن قارئها من الحصول على المنفعة المتكاملة.

وبعون الله فقد تم صياغة هذا الكتاب بلغة خالية من التعقيد وبأسلوب علمي واضح مختصر، متفقاً مع ما جاء في مناهج وزارة التعليم العالي لمساق علم الأدوية. كما ويمكن أن ينتفع بما جاء فيه الزملاء الصيادلة والأطباء والقارىء العادي، والذي يرغب في المعرفة عن المواد الدوائية.

اشتمل الكتاب على ثمان عشرة وحدة، انفردت الوحدة الأولى منها في مناقشة مبادىء أساسية في علم الأدوية كمدخل له. أمّا باقي الوحدات، فقد صنفت حسب تأثير الأدوية على مختلف أجهزة الجسم، حيث ذكر لكل منها آلية فعلها، وتصنيفها،

واستعمالاتها، وآثارها الجانبية، ومواقع استعمالها، وجرعاتها.

كما زود الكتاب بعض اللوحات والجداول والأسماء التجارية للأدوية كمواد مساعدة لتوصيل المادة العلمية بسهولة إلى ذهن القارىء.

وما هذا الكتاب إلاّ محاولة متواضعة نتمنى أن نكون قد وفقنا في اختيار المواضيع وترتيبها وصياغتها بحيث تحقق الفائدة المرجوة، ولتسد فراغ في المكتبة العربية التي تفتقر لكثير من الكتب الطبية بلغتنا الشاملة العامرة.

وأخيراً: «درهم وقاية خير من قنطار علاج»، وأدام الله الصحة علينا وعليكم.

والله ولي التوفيق.

المؤلفون

الوحدة الأولى

مقدمة إلى علم الأدوية

Introduction to Pharmacology

بسم الله الرحمن الرحيم

الوحدة الأولى

مقدمة إلى علم الأدوية

Introduction to Pharmacology

يعتبر علم الأدوية من أحدث العلوم الطبية، مثلما يعتبر الدواء تعبيراً قديماً قِدَم المرض منذ عرفه الإنسان. إن من أقدم المخطوطات الدوائية والعلاجية هي التي من الهند والصين. فالموسوعة العشبية العظيمة الصينية تسمى Chinese Materia Medica كُتبت سنة ٢٧٣٥ قبل الميلاد. كذلك ظهرت الكتابات الهندية ٢٥٠٠ - ٣٠٠٠ سنة قبل الميلاد، وتسمى «الفيداس» Vedas وشراكا Charaka

إنّ أوّل المصادر للطب الغربي المعروف حالياً جاء من مصر، ومن مملكتي الآشوريين والبابليين سنة ١٩٠٠ قبل الميلاد. وكان أقدم دواء صنع على شكل حبوب هو: حبة الفخار البابلية Babylonian Clay Tab سنة ٧٠٠ قبل الميلاد.

وتعتبر بداية علم الطب الحديث منذ ٤٥٠ سنة قبل الميلاد، ومنذ أيام العالم اليوناني أبقراط Hippocrates الذي وضع أسس الطب الحديث عندما وضح أن المرض هو حالة غير طبيعية في أنسجة الجسم، وحاول تأسيس الطب بناءً على الملاحظات، التحليل والاستنتاج.

وما علم الأدوية الموجود بين أيدينا في الوقت الحاضر إلاّ حصيلة خبرة الحضارات السابقة والحالية. وقد شهد هذا العلم تطوراً كيفياً وكمياً في هذا القرن مكّنت الطبيب من التعامل مع كثير من الأمراض بطريقة ذات أثر على معاناة البشرية الطويلة بسبب هذه الأمراض.

بدأ علم الأدوية في أخـذ شكله الحـالي بعـد استعمال الأدوية في حيوانات التجربة، ونتائج أثر الدواء في أجسام الحيوانات، وأوّل من استخدم الحيوانات هذه هو Francois Magendie (١٧٨٣ ـ ١٨٥٥).

وبـاختصـار شديد، فإن علم الأدوية وحتى عام ١٨٠٠م كان لا يعتمد على المعـرفـة العلمية الخـالصة، وإنما كان ينظر إليه كنوع من السحر والخزعبلات، بالـرغم من وجـود بعض الـوصفات الواقية لبعض الأمراض البدائية، حتى جاء Magendie ودرس امتصاص Strychnine باستخدام حيوانات التجربة والذي توصل إلى أن النخاع الشوكي هو مكان فعل الدواء المذكور أعلاه، ومن ثم تطورت العلوم، وجاء ما يُعرف بالأبحاث السريرية Clinical Research ، وتلا ذلك ظهور كليات الطب في العالم.

علم الدواء Pharmacology

إن كلمة فارماكولوجي مشتقة من الكلمة اليونانية فارماكون Pharmacon ، وتعني الـدواء. ويمكن تعـريف علم الـدواء بأنـه العلم الذي يبحث في مصادر الأدوية وخصائصها وتأثيراتها المختلفة وامتصاصها ومصيرها في الجسم، وطريقة اطراحها، واستعمالاتها الطبية، وجرعها، وتأثيرها السام. أي أنّه العلم الذي يبحث في كل ما يتعلق في الدواء.

ويقسم علم الدواء إلى علمين أساسيين هما:

أ ـ فعل الأدوية Pharmacodynamics

وهو دراسة كمية لآثار الدواء الحيوية على الإنسان من تأثيرات مستحبة أو غير مستحبة مثل توضيح آلية فعل الدواء، الآثار الناتجة عن الدواء، أو باختصار: «تأثير الدواء على الجسم».

ب ـ الحركة الدوائية Pharmacokinetics

وهـو دراسة مصير الدواء في الجسم من: امتصاص، انتشار، استقلاب، أو اطراح، وبعبارة أخرى: «تأثير الجسم على الدواء».

الدواء Drug

يمكن تعـريف الـدواء بأنه أي مادة استعملت أو يقصد منها أن تستعمل في تشخيص أو شفاء، أو معالجة، أو تلطيف، أو منع أي مرض في الإنسان أو الحيوان.

علم الصيدلة Pharmacy

هو علم وفن تحضير، تجهيز، خزن، وصرف الدواء للمريض، ومتابعة بعض ما ينتج عنه من آثار بعد استعماله إن وُجدت.

علم الصيدلانيات Pharmaceutics

هو علم وفن تحضير الأدوية من مصادرها الطبيعية أو التحليلية أو الحيوانية أو النباتية. وهو فن لأنّ الصيدلاني يقوم بتحضير الدواء ومزجه وحله وإعطائه الشكل الصيدلاني الجاهز للاستعمال.

علم السموم Toxicology

هو العلم الـذي يبحث في ماهية المواد السامة وتأثيراتها الضارة على الكائن الحي، كما يبحث في أصل السم وتحليله وطرحه في الكائن الحي، وكذلك في طرق العلاج منه والتقليل من آثاره السمية.

السم Poison

أي مادة كيميائية (نباتية، حيوانية، أو معدنية) لها تأثير وأعراض ضارة لجسم الكائن الحي.

تسميات الأدوية Drug Nomenclature

من الممكن لأي دواء أن يكون له ثلاثة أسماء متعارف عليها. أوّلها الاسم الكيميائي Chemical Name ، وهو يعكس تركيبته الكيميائية، أو الصيغة الكيميائية للدواء مثل Acetyl Salicylic Acid . أمّا الاسم الآخر، فهو الاسم العلمي، وأحياناً ما يكون باسم الشهرة Generic Name . ومن الضروري للاسم العلمي هذا أن يكون موجوداً في دستور الأدوية Pharmacopia ، أي أن الاسم العلمي لأي دواء هو الاسم المسجل في دستور الأدوية مثل: Aspirin, Astimizole . أمّا الاسم الثالث وهو الاسم التجاري Trade Name ، وهو الاسم الذي تطلقه الشركة المصنعة على الدواء. وغالباً ما يكون سهل على النطق وعلى الحفظ وذا علاقة معينة بالشركة المصنعة له، مثل:

Isomack, Sandomigrane, Balkatrine ,Servicillin, Jopadol, Ampidar, Remin

الاسم الكيميائي والاسم العلمي موجودان في دستور الأدوية.

الجرعة الدوائية Dosage

حسب المفهوم العام فإن الجرعة الدوائية لدواء ما، هي كمية ذلك الدواء التي إذا ما تناولها المريض فسوف يحصل على الفائدة المرجوة من الدواء. وهناك ما يعرف بالجرعة السامة Toxic dose ، وهي الجرعة التي إذا ما تناولها المريض تتسبب في ظهور أعراض سامة أو غير مستحبة من الدواء. أمّا كمية الدواء التي تسبب الوفاة لمن يتناولها فتعرف بالجرعة القاتلة Fatal Dose أو (LD) Lethal Dose

هناك ما يعرف باسم المنسب العلاجي أو الدليل العلاجي، وهو عبارة عن نسبة الجرعة القاتلة إلى الجرعة الفعالة، ولنعرف كل منها على انفراد.

الجرعة القاتلة LD50 (Lethal dose) : هي عبارة عن كمية الدواء (ملغم/كغم من

وزن الجسم) التي إذا ما أعطيت إلى مجموعة من حيوانات التجربة من شأنها أن تقتل نصف عدد حيوانات التجربة على أن تكون هذه الحيوانات جميعها من نفس العائلة أو الفصلية.

الجرعة الفعالة Effective Dose50 (ED50) : هي كمية الدواء (ملغم/كغم من وزن الجسم) والتي من شأنها أن تحدث الفعل المطلوب في نصف عدد حيوانات التجربة على أن تكون من نفس العائلة أو الفصيلة.

الدليل العلاجي أو المنسب العلاجي : Therapeutic Index (TI)

وهو عبارة عن تقدير تقريبي ونسبي لمدى أمان الدواء، ويحسب بأنه النسبة بين الجرعة القاتلة والجرعة الفعالة، ويساوي :

$$TI = \frac{LD50}{ED50}$$

ومن الجدير بالذكر بأنه كلما كان المنسب العلاجي كبيراً كلما كان الدواء أكثر أماناً. ولكي يكون الدواء آمناً يجب أن يكون المنسب العلاجي أكثر من ١.

وعلى سبيل المثال، فإن الدواء مثل البنسلين وأدوية السلفا تتمتع بدليل علاجي كبير، وبالتالي ليس هناك خوف كبير إن زادت الجرعة عن الحد المطلوب. بينما يتمتع دواء الديجيتال Digitalis بدليل علاجي صغير جداً. ولذلك يجب أن تراعى الجرعة بحذر تام.

العوامل التي تؤثر على الجرعة الدوائية :

١ ـ عمر المريض Age

يعتبر الأطفال أكثر حساسية للدواء. فهناك أدوية يحظر إعطاؤها للأطفال

الـرضـع، وتعـطى بحذر شديد للأطفال المتقدمين قليلاً. وبالاعتماد على جرعة الكبار يمكن حساب الجرعة للأطفال بإحداى المعادلات التالية:

١) الجرعة للطفل = $\frac{\text{عمر الطفل}}{\text{عمر الطفل + ١٢}}$ × الجرعة للكبار

٢) الجرعة للطفل = $\frac{\text{عمر الطفل + ١}}{\text{٢٥}}$ × الجرعة للكبار

٣) الجرعة للطفل = $\frac{\text{عمر الطفل}}{\text{٢٠}}$ × الجرعة للكبار

٤) الجرعة للطفل = $\frac{\text{وزن الطفل}}{\text{١٥٠}}$ × الجرعة للكبار

٢ - وزن المريض Weight

تحسب الجرعة عادة بناءً على وزن الجسم، أو لكل كغم من وزن الجسم. لأنـه كلما زاد وزن الجسم زاد انتشار الدواء فيه، وبالتالي تزداد الجرعة الفعالة، والعكس صحيح.

٣ - جنس المريض Sex

تتـأثر النساء ببعض الأدوية أكثر من الرجال، مما قد يستدعي تقليل الجرعة لهن. كمـا قد يؤثـر الطمث أو الحمل أو الرضاعة أحياناً على تأثير الدواء مما قد يستدعي الحذر الشديد عند إعطاء بعض الأدوية للنساء.

٤ - وقت إعطاء الدواء:

عند إعطاء الدواء عن طريق الفم، تكون عملية الامتصاص في حالة إعطائه

على معدة فارغة وخالية من الطعام أسرع منها في حالة إعطائه مع أو بعد الأكل مباشرة.

٥ ـ طريقة إعطاء الدواء:

بما أن طريقة إعطاء الدواء تؤثر على امتصاصه، وبالتالي فهي تؤثر على الجرعة. فالجرعة عن طريق الحقن الوريدي أقل من الجرعة عن طريق الحقن العضلي، والتي هي أقل من الجرعة عن طريق الفم. فمثلاً جرعة (Indral) Propranolol عن طريق الحقن ١ ملغم/يومياً، بينما قد تصل الجرعة عن طريق الفم إلى ١٦٠ ـ ٢٤٠ ملغم/يومياً.

٦ ـ سرعة اطراح الدواء:

تكون جرعة الدواء سريع الاطراح أكبر منها فيما لو كان اطراحه بطيئاً وتكرر على فترات متقاربة، مثل جرعة البنسلين، والبنسلين طويل المفعول.

٧ ـ إعطاء الأدوية المركبة:

إذا أُعطيت أدوية متشابهة المفعول مع بعضها، فإن جرعة كل منها تكون أقل من الجرعة التي تعطى فيما لو أُخذ كل دواء على حدة.

تحديد الجرعة بناءً على مساحة سطح الجسم:

يعتبر تحديد الجرعة بناءً على مساحة سطح الجسم أكثر دقة من الطرق الأخرى، وممكن استعمال القاعدة التالية كمثال تقريبي لحساب الجرعة.

نسبة الجرعة للكبار = (١,٥ × الوزن/كغم) + ١٥

ويبين الجدول التالي تحديد الجرعة اعتماداً على مساحة سطح الجسم:

النسبة بين الجرعة إلى جرعة الكبار	مساحة الجسم التقريبية	العمر التقريبي	الوزن/كغم
١٢٪	٠,٢	حديث الولادة	٣
١٨٪	٠,٣	٣ أشهر	٦
٢٨٪	٠,٤٥	سنة	١٠
٤٨٪	٠,٨	٥,٥ سنة	٢٠
٦٠٪	١,٠	٩ سنة	٣٠
٧٨٪	١,٣	١٢ سنة	٤٠
٩٠٪	١,٥	١٤ سنة	٥٠
١٠٢٪	١,٧	بالغ	٦٥
١٠٣٪	١,٧٦	بالغ	٧٠

سوء استعمال الدواء Drug Abuse

إنّ مِن أهم واجبات الصيدلاني في صيدليته أن يراقب ويكافح ويمنع أي نوع من استعمـال الـدواء الخـاطىء، الذي قد يؤدي إلى الإدمان وغيره من المشاكل للجنس البشري. فالصيدلي بموقعه المتميز هو الذي يستطيع أن يلعب دوراً مهماً في مكافحة الإدمان.

أشكال سوء استعمال الدواء Patterns of Drug abuse

تستعمل الأدوية بأشكال كثيرة تختلف في تأثيرها من بسيط إلى مهلك أحياناً. وفيما يلي بعض أشكال استعمال الدواء، والتي غالباً ما تؤدي إلى سوء الاستعمال بكل ما يحف به من مخاطر.

١ ـ التجربة:

إن استعمال أو سوء استعمال الدواء يجب أن يبدأ في هذه المرحلة التي يقرر

بعدها الشخص فيما أنه سوف يستمر أم لا ، فإن كان قراره الاستمرار، فسوف يأخذ شكلاً من الأشكال المدونة لاحقاً .

وإذا كان هدفنا الوقاية من الإدمان ، فيجب أن نركز انتباهنا على منع أو التقليل من هذه المرحلة ، ومنع تجربة الدواء .

٢ ـ الاستعمال داخل المجتمع Social use

الأدوية الشائعة تستعمل في كثير من المجتمعات ، وأشهر مثال على ذلك هو الكحول ونبات القنب . ولو أخذنا بعين الاعتبار أنّ شرب الشاي والقهوة والمشروبات الروحية الخفيفة مقبولة في المجتمع نوعاً ما ، لصعب علينا أن نفرق بين الأدوية وتناولها ، وبين العادات والتقاليد .

٣ ـ سوء الاستعمال العرضي الخطير Episoodic abuse

إن استعمال أدوية معينة بصورة كبيرة مثل الكحول مثلاً يعتبر عاملاً من عوامل هدم المجتمعات . ولكن حتى هذه الحالة يبقى استعمال الدواء بصورة اختيارية لا إجبارية .

٤ ـ سوء الاستعمال الإجباري Compulsive abuse

يحصل أحياناً مع بعض الأشخاص الذين جربوا دواءً معيناً أن يتعودوا على ذلك ، ويصبح أخذ الدواء إجباري بالنسبة لهم ، ومن غيره لا يستطيعون العيش .

٥ ـ سوء الاستعمال الشعائري Ritual abuse

من الممكن أن تستعمل بعض الأدوية كمستلزمات لبعض الطقوس والشعائر . فمثلاً يستعمل LSD على أمل الحصول على منفعة دينية كطريقة من الطقوس والشعائر الدينية ، حيث أن تناول LSD من مستلزمات الطقوس للبوذية .

الإدمان والاعتياد على الأدوية

Drug Habituation + Addiction

إن تكرار أخذ بعض الأدوية قد يسبب ما يعرف بالاعتياد أو الإدمان، وفي حالة عدم توفر الدواء للمريض، قد تظهر عليه أعراض مختلفة، مثل اضطرابات نفسية، وصداع، وكآبة، وأحياناً تشنجات. ولكي نعرف الفرق بين الاعتياد Habituation والإدمان Addiction ، يجب أن نعرف الاصطلاحات التالية:

* **الاعتماد السيكولوجي Psychic Dependence :**

وهذه هي الوضعية التي تتسبب عند تناول دواءٍ ما إحساساً بالرضا والراحة النفسية، والتي بدورها تتطلب تناول الدواء بشكل مستمر حتى يحدث الأثر المريح (النفسي)، أو لتجنب بعض الأعراض غير المستحبة أو المزعجة.

* **الاعتماد الجسماني ـ الاعتماد الفيزيولوجي Physical Dependencde**

وهذه هي الحالة التي يكتسب فيها الجسم القدرة بأن يرد باضطرابات فيزيولوجية وأعراض تتعدى الأعراض النفسية عند التوقف عن تناول دواء ما.

* **الاعتياد Habituation**

كان هذا التعبير يطلق على الأدوية التي تسبب اعتماداً سيكولوجياً فقط مثل شرب الشاي والقهوة مثلاً، التدخين مع شرب الشاي.

* **الإدمان Addiction**

يطلق هذا التعبير على الشخص الذي يتناول أدوية تسبب اعتماداً سيكولوجياً واعتماداً جسمانياً أو فيزيولوجياً. ومن خصائص الإدمان وجود قوة ضاغطة ورغبة جامحة للاستمرار بتناول الدواء، وميل واضح لزيادة الجرعة، وقابلية كبيرة لظهور

أعراض وقف الدواء.

معظم الأدوية المستعملة من قبل المدمنين يكون لها تأثير واضح على الجهاز العصبي المركزي مثل قلويدات الأوبيوم Opiates ، مشتقات الباربتون Barbiturates ، الكحول Alcohols ، والماريجوانا Cannabis

إن هذه الأدوية التي تسبب الإدمان لها القدرة على إحداث الشعور بالنشوة في نفس المريض، وتغييب الكوابح العقلية لديه. وهذا الشعور والإحساس بالراحة النفسية، يسمى Euphoria أو Sense of well being .

الأدوية التي تسبب الاعتماد (اعتياد + إدمان)

١ ـ الأدوية التي تسبب اعتماداً سيكولوجياً وجسمانياً شديدين:

أ ـ الأوبيوم مثل: المورفين ـ كودائين، هيروين، بثيدين، لوموتيل

Morphine, Codeine, Heroin, Pethideine, Diphenoxylate (Lomotil)

ب ـ الكحول والباريتيورات:

Barbiturates, Ethylalcohol

ج ـ متفرقات: Meprebmate, Paraldehyde, Benzodiazepines

٢ ـ الأدوية التي من المؤكد أنها تسبب اعتماداً سيكولوجياً شديداً واعتماداً جسمانياً بسيطاً أو معدوماً:

أ ـ مضادات الاوبيوم مثل: Opiate Antogonists

مثل: Cycazocine, Levallorphine, Nallorphine,

ب ـ الامفيتامين: Amphetamine

مثل: Methylpnenidate, Methamphetamine, Amphetamine,

٣ ـ الأدوية التي تسبب اعتماداً سيكولوجياً فقط مثل :

Cafeine, Nicotine, Cannabis, Mescaline, LSD, Cocaine

من المؤكد أنه إذا وجد الإدمان، فإنه من الصعب أن يُعالَج . أمّا مبادىء معالجة الاعتياد والإدمان فهي :

١ ـ الوقف التدريجي أو الفجائي للدواء.
٢ ـ إعطاء العلاج البديل.
٣ ـ المعالجة النفسية والشخصية للمريض.
٤ ـ إعطاء العلاج أو الدواء المناسب مثل Antabuse لحالات الإدمان على الكحول.
٥ ـ معالجة النقص الغذائي.

تراكم الدواء Drug Accumulation

تتفاوت الأدوية في سرعة اطراحها، وتوجد بعض طاالأدوية التي يطّرحها الجسم ببطء شديد نسبياً، الأمر الذي يؤدي إلى تراكم هذه الأدوية بعد تكرار أخذها. ويجدر والحالة هذه أن تعطى مثل هذه الأدوية بجرعات صغيرة حتى لا تصل نسبة تركيزها في الدم إلى نسبة تفضي إلى ظهور أعراض سمّية واضحة. ومن الأمثلة على ذلك دواء الديجتال، والفينوتوين Digitalis, Phenytoin

التشارك الدوائي Drug Combination

إنّ الفكرة من إعطاء أكثر من دواءين معاً سواء منفصلين في شكلين صيدلانيين، أو متحدين في شكل صيدلاني واحد هي الحصول على فعل دوائي أفضل، وتحسن في الأعراض المرضية أسرع، أو قد يكون السبب أحياناً التقليل من سمّية أحدهما. وفيما يلي بعض أنواع التشارك الدوائي.

١ ـ تشارك الإضافة:

كأن يعطى المريض دوائين ذات مفعول متشابه، ويشتركان إلى حد كبير في آلية فعلهما. فلو فرضنا أن أولاهما يعطي مفعولاً قدره س، والآخر يعطي مفعولاً قدره ص، فعند إعطائهما معاً يعطيان مفعولاً قدره س + ص.

٢ ـ تشارك تآزري «تساند»:

كأن يعطى المريض دوائين مختلفين لهما تأثير متشابه، ولكن يختلفان عن بعضهما كلياً من حيث المجموعة، ومن حيث آلية فعل كل منهما. يحصل المريض على مفعولٍ مساوٍ لمجموع مفعوليهما أيضاً، أي س + ص.

٣ ـ تشارك التقوية Potentiation أو Synergism

هنا كأن نعطي دوائين ذات تأثير دوائي متشابه، فنحصل على مفعول أكثر من مجموع تأثيرهما. فلو فرضنا أننا أعطينا مريضاً دواءً ما، وحصل على مفعول قدره س، ودواء آخر له فعل مشابه للأول، وحصل على مفعول قدره ص. فلو أعطينا المريض الدوائين معاً لحصلنا على مفعول قدره س × ص.

٤ ـ تشارك التضاد Antagonism

كأن يكون أحد الأدوية يلغي مفعول الآخر، أو له مفعول دوائي عكس الآخر تماماً.

التنافر الدوائي Drug Incompatibilities

إذا مُزِجَت مادتان أو أكثر في تحضيرةٍ صيدلانية واحدة وظهرت بعض الصعوبات بسبب الخواص المختلفة لهذه المواد سواء الفيزيائية منها أم الكيميائية أم العلاجية، فإن هذه المواد تعتبر متنافرة مع بعضها. كما أنّ الوصفة تعتبر متنافرة

إذا أدّى تحضيرها إلى تغير غير مقبول في شكلها، أو ثباتها، أو تأثيرها الطبي، أو سميّتها، ويقسم التنافر إلى:

١ ـ تنافر فيزيائي Physical Incompatibility

يحصل هذا التنافر إذا كانت المواد المراد مزجها مع بعضها ذات خواص فيزيائية تفضي إلى حدوث مزيج غير مقبول شكلاً، أو طعماً، أو غير متجانس مما يجعل الجرعات غير متجانسة أيضاً ومن الأمثلة على ذلك:

أ ـ أن يوصف العلاج بكميات تفوق درجة ذوبانه مما يسبب ترسب الزائد منه كالوصفة التالية:

Boric aciol	10 mg
Distilled Water ad	100 mg

من المعروف أنّ حامض البوريك يذوب في الماء بنسبة ٥,٥٦٪، وبالتالي تترسب الكمية من حامض البوريك الزائدة.

ب ـ عدم ذوبان المادة في المذيب، ففي هذه الحالة يجب أن يستبدل المذيب بآخر مناسب. وهناك بعض الأدوية التي يمكن إذابتها باستعمال مواد أخرى إضافة إلى المذيب، مثل إذابة اليود بإضافة يوديد البوتاسيوم، وإذابة الكافئين بإضافة بنزوات الصوديوم. ونضرب مثالاً على هذا النوع من التنافر في الوصفة التالية:

Ephedrine Hcl	0,1 gm
Liquid Parafin	10 cc

هنا لا يذوب هيدروكلوريد الأفدرين في زيت البرافين، ولذلك يجب استبدال زيت البرافين بالماء.

٢ ـ تنافر كيميائي Chemical Incompatibility

يحـدث هذا التنـافـر نتيجة تفاعل المواد الموصوفة مع بعضها البعض. وقد يحدث هذا التفاعل مباشرة بعد مزج المواد، فيسهل ملاحظته وتحسينه، وقد يحدث مع مرور الـزمن، وفي هذه الحالة يجب المعرفة الكاملة والدقيقة لخواص المواد الكيميائية. ومن الأمثلة على ذلك:

أ ـ	0.2 gm	Silver Nitrate
	20 ml	Isotonic Nacl Sol ad

Apply to the eyes three times/day.

في هذه الوصفة التي تكون قطرة للعين. يتفاعل نترات الفضة مع محلول ملح الطعام، ويتكون راسب أبيض من كلوريد الفضة. ولذلك يجب إذابة نترات الفضة في الماء المقطر الخالي من الكلوريدات نهائياً.

ب ـ	40 gm	Potassium Permanganate
	30 ml	Glycerin
	300 ml	Water

إنّ مزج المواد المؤكسدة القوية مثل برمنغنات البوتاسيوم، وكلورات البوتاسيوم مع المـواد المختزلة مثل الجلسرين والفحم والكبريت، يؤدي إلى حدوث تفاعل بينهمـا. وقد يكون هذا التفاعل شديداً سيما إذا كانت هذه المواد مؤكسـدة قوية، ومختزلة قوية مما قد يؤدي إلى حدوث انفجار.

٣ ـ التنافر العلاجي Therapeutic Incompatibility

يعتبـر كل خطأ في وصف أو صرف العـلاج من حيث نوعـه أو جرعته تنافراً

علاجياً. فإذا أخطأ الطبيب في وصف العلاج، أو أخطأ في جرعته ولم يلاحظ الصيدلي ذلك، فإن ذلك يعتبر تنافراً علاجياً.

ومن التنافرات العلاجية وصف الأدوية ذات التأثيرات الدوائية المتضادة، مما يؤدي إلى طغيان أحدهما على الآخر، أو أن يبطل أحدهما مفعول الآخر، مثل مزج البيبسين في القلويات أو المياه المعدنية، إذ أن البيبسين لا يعمل إلّا في وسط حامضي. كما يعتبر الخطأ في كتابة أو قراءة الرقم المشير إلى جرعة العلاج تنافراً علاجياً مثل أن يعطى المريض ٢,٥ ملغم ديجتال بدلاً من ٠,٢٥ ملغم منه.

فترة نصف الحياة Half - Life T ½

من الممكن التعبير عن حركية الدواء في الجسم (امتصاص، توزيع، استقلاب، اطّراح) بتعبير حسابي يسمى بفترة نصف الحياة. وفي معظم الحالات ينعكس معدل خروج الدواء من الجسم بمعدل تقليل تركيزه في الدم. لذلك نرى أن تركيز الدواء في الدم يهبط بصورة متناسبة وسريعة بعد الحقن الوريدي. ومن التعابير المستعملة للتعبير عن الحركة الدوائية للدواء هي:

أ ـ فترة نصف الحياة للاطّراح Elimination half - time

وتعرف هذه الفترة بأنها الوقت اللازم لاطراح ٥٠٪ من الجرعة المأخوذة خارج الجسم.

ب ـ فترة نصف الحياة للدواء في الدم Plasma half - life

وتعرف هذه الفترة بأنها الوقت اللازم لاختفاء ٥٠٪ من الجرعة المأخوذة من بلازما الدم.

وبعملية حسابية بسيطة من الممكن أن نستنتج بأن ٩٣,٧ من الجرعة المأخوذة من الدواء تطرح من الجسم بعد ٤ أنصاف حياة T/2 ، وهذا يعني أن الدواء إذا أعطي على فترات أقل من مدة (٤ أنصاف حياته T/2)، فإنه سوف يتراكم في الجسم ويعطي تأثيراته الضارة.

عمل الأدوية

أحيانـاً كثيرة، نـستعمـل كلمتي «فعل» و «تأثير» الدواء لنعبر عن شيء واحد بالنسبة للدواء، أي كمترادفات. ولكن هنا سوف نعتبر أن التفاعل المبدئي بين الدواء والخلية هو «الفعـل» أو «فعـل الدواء» Actions ، وبقية الأحداث التي تلي سوف نعتبرها تأثير الدواء، أو تأثيرات الدواء Effects .

من الممكن للدواء أن يؤثر بإحدى الطرق التالية :

١ ـ خارج الخلية Extracellulary : مثل مدرات البول الأسموزية Osmotic diuretics

٢ ـ على سطح جدار الخلية Cell surface : مثل الديجتال Digitalis ، البنسلين Pencillins ، الأنسولين Insulin

٣ ـ داخل الخلية Intracellular : مثل الهرمونات Steroids وأدوية السرطان.

القواعد العامة في عمل الأدوية

General Principles of Drug Action

١ ـ التنبيه Stimulation

إن زيادة نشاط بعض الخلايا المتخصصة يسمى تنبيه. إن التنبيه المبالغ فيه يؤدي إلى تغيير في البروتوبلازم للخلية، والتي تؤدي بالتالي إلى الإحباط.

من الممكن لدواء ما أن ينبه بعض الخلايا، ويثبط من عمل بعضها. فمثلاً ينبه المـورفين Vagus (العصب التـائـه)، ومنـطقـة استقبـال الإثـارة الكيميائية (Chemoreceptor zone) ، وفي نفس الوقت يثبط من مركز السعال، ومركز التقيؤ.

٢ ـ التثبيط Depression

إن التقليل من نشاط بعض الخلايا المتخصصة يسمى تثبيطاً. فمثلاً يثبط كورنيدين Quinidine من عضلة القلب. بينما تثبط الباربيتورات من الجهاز العصبي المركزي.

٣ ـ التخريش Irritation

إن تعبير التخريش تطلق على أن الدواء يسبب تأثيرات دائمة في النمو، التغذية، وشكل الخلية الحية، والنسيج الحي.

لذلك يعتبر التخريش غير مقتصر على الخلايا المتخصصة، بل من الممكن أن يحصل لأي نسيج في الجسم. التخريش يسبب تغييراً في تركيب الخلية، وبالتالي من الممكن أن يسبب التهاباً، تآكل ونخر في الخلية.

*** التغييرات التي يسببها التخريش في الخلية:**

أ ـ ترسيب البروتين Astringent effect

إذا كان الدواء المثير يرسب البروتينات في الخلية، يكون الدمار في الخلية شديداً نظراً لاختراق الدواء إلى داخل الخلية. هذا التأثير يسمى تأثيراً تآكلياً مثل كثير من الأحماض والقلويات.

ب ـ النكاز «اللاتميه» عدم الإماهه Dehydration

التميه هو إزالة الماء، اللاتميه: أي إدخال الماء إلى داخل الخلية، وبالتالي يقل تركيز مكونات الخلية، ومن الممكن أن تنفجر.

ج ـ تثبيط الأنزيمات Enzyme Inhibition

د ـ تدمير جدار الخلية:

مثل الأدوية التي تسبب تسمم في الخلية Cytotoxic action . كالمعادن الثقيلة مثل الزئبق والفضة هي مواد مخرشة . أحياناً كثيرة قد يكون التخريش البسيط Mild irritation مطلوب مثل نبات الكسكارا، والسنا Senna & Cascara التي بدورها تخرش خلايا الجهاز الهضمي لتعمل إسهالاً .

عندما تستعمل مادة مخرشه موضعياً لأجل تخفيف آلام متعمقة في الجلد تسمى هذه الظاهرة تخريش عكسي Counter irritation مثل استعمال لزقة الظهر التي تحتوي على نبات الكابسيكام Capsicum . كذلك الزيوت الطيارة غالباً ما تستعمل لهذا الغرض، عندما توضع المادة المخرشة عكسياً على الجلد، فإنها تنبه الأعصاب الحسية الموجودة في هذه المنطقة التي بدورها تنقل الإحساس إلى المراكز العليا من الجهاز العصبي التي بدورها تعطي تعليماتها إلى الأعصاب المغذية للمنطقة فتوسع الشرايين المغذية للمنطقة، وذلك يساعد في تحسن الدورة الدموية على المنطقة المصابة، فيساعد على التخفيف من الألم عن طريق إغلاق مرور ومضات الألم .

٤ ـ الإحلال Replacement

عندما يقل تصنيع المواد داخل الجسم، من الممكن أن تعطى تعويضاً من نفس المواد عن طريق الأدوية، وهذه الظاهرة كثيراً ما تلاحظ في حالات نقص الهرمونات، وخاصة عند الأنثى، والذكر أحياناً . وكذلك تعويض الجسم بالأنسولين في حالات عدم مقدرة البنكرياس على تكوين الأنسولين عند مرضى السكري، وكذلك هرمون ثيروكسين Thyroxine .

٥ ـ قاتلة للجراثيم المعدية Anti-infective agents

تستعمل بعض الأدوية في سبيل الوقاية، إضعافاً أو لقتل البكتيريا، وبعض الجراثيم الأخرى التي تسبب أمراض معدية، حيث تعمل هذه الأدوية مباشرة على الجرثومة أو البكتيريا المسببة .

٦ ـ التغيير في جهاز المناعة Modification of Immune Status

إن المطاعيم والأمصال من شأنها أن تغير من جهاز المناعة الطبيعي للجسم، إمّا أن تزيده أو تنقصه في أحيان أخرى.

٧ ـ نظرية المستقبلات Drug Receptors

من المفهوم أن أي فعل أو تأثير للدواء يكون نتيجة الاتصال المباشر بين الدواء وموضع افتراضي على الخلية يسمى «مستقبل» Receptor ، وبذلك يمكن اعتبار المستقبل هو موضع على الغشاء البلازمي للخلية ذا تركيب معين، بحيث يسهل من عملية الانتقال أو الاتصال للدواء مع باقي أجزاء الخلية، وسوف نأتي على ذكر المستقبلات بالتفصيل لاحقاً.

قد يعمل الدواء بواسطة:

أ ـ الخواص الفيزيائية:

١ ـ اللون: إنّ اللون الجميل قد يحدث أثراً فيزيولوجياً في الجسم مثل Tincture of cardamom.

٢ ـ الكتلة الفيزيائية: المركبات مثل Agar وبذور Psyllium عندما تعطى فموياً فإنها تمتص الماء وتنتفخ، وهذا يسهل حركة الأمعاء ويسبب الإسهال.

٣ ـ الرائحة: يستعمل زيت النعنع لإعطاء نكهة ورائحة جيدة لبعض المعلبات والأشربة.

٤ ـ الطعم: المواد المُرّة تستعمل كفاتحات للشهية.

٥ ـ الضغط الأسموزي: بعض مدرات البول تعمل بواسطة الخاصية الأسموزية. وكذلك بعض المسهلات تستعمل خاصية الضغط الأسموزي.

٦ ـ الادمصاص: Activated charcoal, Kaolin تستعمل في حالات الإسهال حيث تدمص البكتيريا والمواد السامة من الأمعاء.

٧ ـ التليين والتلطيف Soothing, Demulsants : بعض الأشـربـة الملطفة تستعمل لعلاج السعال.

٨ ـ النظائر المشعة: تستعمل الأشعة في علاج بعض الأمراض مثل زيادة إفراز الغدة الدرقية، وكذلك استعمال Barium Sulphate لتشخيص أمراض الجهاز البولي.

٩ ـ التوتر السطحي Cetrimide يستعمل للغسيل.

١٠ ـ الخواص الكهربائية Heparin : من الأحماض القوية التي من الممكن أن يؤدي مفعوله بواسطة شحنته السالبة.

ب ـ الخواص الكيميائية:

١ ـ درجة الحموضة: تستعمل القواعد لمعادلة حامض Hcl في المعدة.

٢ ـ ربط وترسيب المعادن: بعض المركبات تكون مركب حلقي مع أيونات المعادن، مكونة مركباً قابلاً للذوبان في الماء سهل الاطراح، وغير سام.

ج ـ التأثير الاستقلابي:

كثير من الأدوية عند دخولها الخلية تؤثر على الأنظيمات الخاصة بعمليات الاستقلاب، وتغير من ناتجات الاستقلاب.

نظرية المستقبلات

Drug Receptors Theory

لقد افترض أن أثر الدواء يأتي بعد الاتصال المباشر للدواء مع مكان افتراضي موجود على سطح الخلية يسمى «المستقبل» Receptor . وبذلك يمكن تعريف المستقبل بأنه مكان افتراضي موجود على الغشاء البلازمي بتركيب معين، بحيث يسمح ويسهل الاتصال النوعي بين الدواء والخلية.

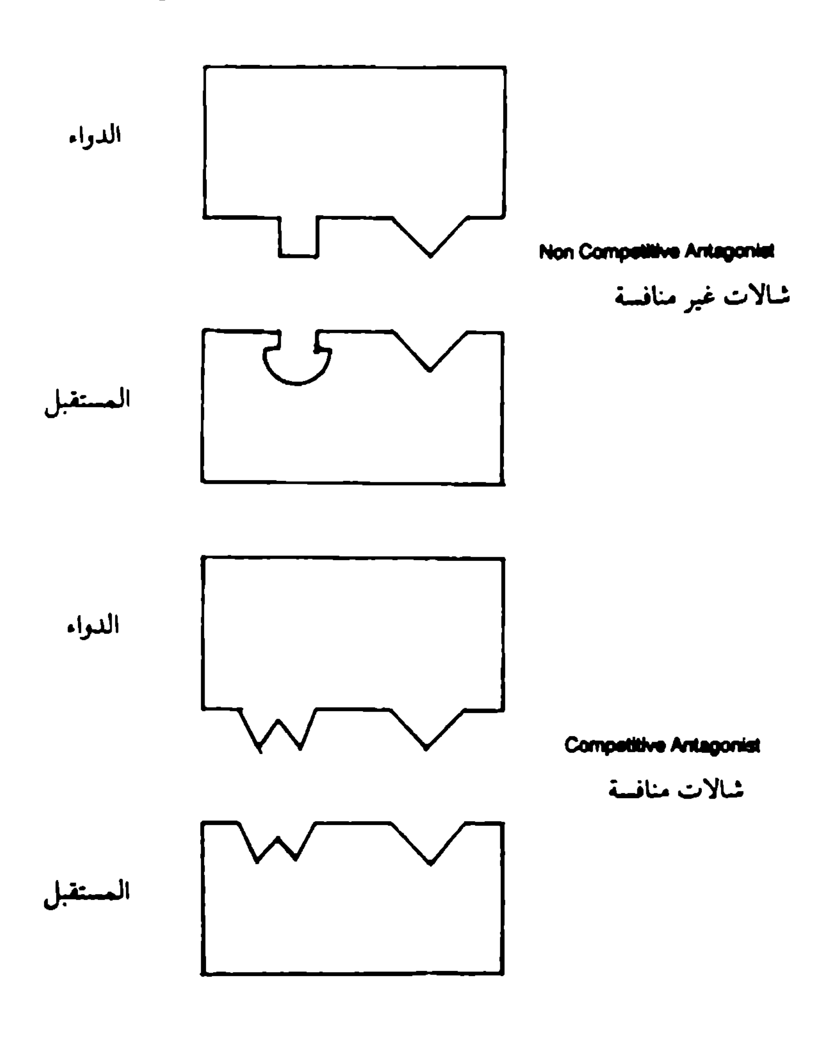
إن طبيعة المستقبلات لحد الآن موضع جدل بين العلماء إلّا أن نظرية المفتاح والقفل (Lock and Key) تفسر الكثير من الحالات.

ألفة الدواء للمستقبل Affinity of the drug to the receptor

هي مقدرة الدواء لكي يربط نفسه بالمستقبل الموجود على سطح الخلية.

فاعلية الدواء Drug efficacy :

مقدرة الدواء لإبداء أثره الدوائي بعد أن يكون قد ارتبط مع مستقبله، ويمكن أيضاً أن تسمى هذه الظاهرة بكفاءة الدواء أو الفعل الداخلي للدواء.



المقلدات Agonists

الدواء الذي يسبب تأثيراً دوائياً بعد ارتباطه بالمستقبل يسمى بمقلد لمستقبلات ذلك الدواء. إذن، المقلدات هي أدوية لها ألفة وشوق للمستقبل، وكذلك له فعل دوائي داخلي Agonist

الشالات Antagonists

هنـاك بعض الأدوية لهـا القدرة على الارتباط بالمستقبلات، ولكن ليس لها القدرة على إحداث تأثير دوائي داخلي. تسمى هذه الأدوية بالشالات. أي أنها تغلق المستقبلات، وتمنع الأدوية المقلدة من احتلال المستقبلات التي من الممكن أن تؤدي مفعـولاً. لذلك تكون الشالات لها ألفة وشوق إلى المستقبلات، ولكنها لا تستطيع أن تحدث فعلاً دوائياً داخلياً.

الشالات الجزئية Partial antagonists

هي الأدوية التي لها ألفة مساوية أو أقل من ألفة المقلدات اتجاه المستقبلات، ولكن تأثيرها الدوائي أضعف من المقلدات.

الشالات المنافسة Competitive Antagonists

هي الأدوية التي تحتل قسم كبير وجزء كبير وعدد كبير من المستقبلات، وتمنع عمل المقلدات من تأثير فعلها. وتترك بعض المستقبلات حرة.

الشالات غير المنافسة:

هي الأدوية التي لها القدرة على احتلال مستقبلات المقلدات بطريقة لا تمنع من احتلال المقلدات لنفس المستقبلات، ولكن تكون المقلدات غير قادرة على إحداث الأثر الدوائي المطلوب بالكامل.

المنحنى المعياري

Dose Responce Relationship

لقد كان البحث عن طرق لدراسة الأثر الدوائي للأدوية جارٍ على قدم وساق، وذلك من أجل التقليل من الأخطاء الحاصلة في استعمال الدواء.

إن العلاقة المباشرة ما بين الجرعة والأثر الدوائي للدواء تعتمد على الكائن الحي الذي أخذ الدواء، وعلى الأثر الدوائي الذي يمكن قياسه، وعلى الدواء أيضاً.

كل دواء له منحنى معياري ذو خصائص معينة، ولكن بشكل عام يأخذ المنحنى المعياري شكل S أو أي قطعة من S .

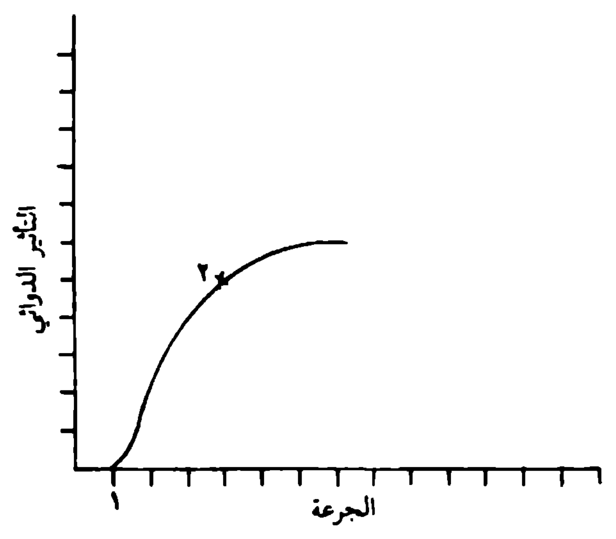
أنواع المنحنى المعياري Dose Responce Curves

١ ـ المنحنى المعياري الكمي Quantitative dose effect curve

هذا النوع من المنحنيات المعيارية يقرن العلاقة بين التأثير الدوائي في جسم كائن حي وجرعة الدواء. ويكون هناك علاقة طردية ما بين الجرعة والتأثير الدوائي، شريطة أن تكون الجرعة قد تعدت نقطة حرجة تسمى العتبة (Threshold dose) .

تبقى العلاقة ما بين الجرعة والتأثير علاقة طردية حتى تصل إلى مرحلة استوائية، عندها يكون التأثير الدوائي ثابتاً مع زيادة الجرعة، هذه الظاهرة تسمى بظاهرة «التأثير السقفي» (Ceiling effect) . والجرعة التي تسبب الوصول لمرحلة السقف تسمى الجرعة السقفية (Ceiling dose) .

وفي الحقيقة أنه إذا تعدت الجرعة المعطاة للكائن الحي الجرعة السقفية، فإن الأعراض الجانبية للدواء تبدأ بالظهور بقوة وسرعة فائقتين.



١ — الجرعة العتبية Threshold dose

٢ — الجرعة السقفية (Toxic dose) Ceiling dose

٢ ـ منحنى الكل أو العدم All Or None Dase-Effect Curve

هذا النوع من المنحنيات تظهر التواتر أو التكرار في التأثير الدوائي الذي إمّا أن يظهر وإمّا أن لا يظهر من جراء إعطاء أي جرعة من الدواء. وبالتالي فهو منحنى يبين توزيع أقل جرعات يمكن أن تؤدي إلى ظهور تأثير دوائي معين. وكل كائن حي يصنف بأنه إمّا أن يستجيب وإمّا أن لا يستجيب للجرعة العلاجية.

طرق إعطاء الدواء

Routes of Drug Administration

تعطى الأدوية بشكل عام لكي تعطي تأثيرها موضعياً أو جهازياً، وفي أي حال من هاتين الحالتين، هناك عدة طرق يمكن استعمالها لكي نحصل على التأثير المطلوب.

١ ـ التأثير الموضعي Local Application

أ ـ المساحيق Powders

مستحضرات صلبة وجافة تعطى لتؤثر موضعياً، ولكن أيضاً هناك بعض المساحيق التي تعطى عن طريق الفم.

ب ـ الغسولات Lotions

هذه مستحضرات سائلة المقصود بها أن تدهن على الجسم بدون فرك أو أن تستعمل كغسولات خارجية.

ج ـ المروخات Liniments

هذه عبارة عن مستحضرات سائلة أو شبه سائلة يقصد فيها أن تستعمل خارجياً مع فركها على الجلد.

د ـ المراهم Ointements

عبارة عن مستحضرات شبه صلبة يقصد منها أن تستعمل خارجياً. وتستعمل لتعطي تليين، وحماية الجلد، أو إذا أردنا أن نوصل المادة الفعالة إلى الطبقات الداخلية للجلد.

هـ ـ الكريمات Creams

عبارة عن مستحضرات شبه صلبة يقصد منها أن تستعمل خارجياً لإعطاء المادة الفعالة على سطح الجسم.

و ـ المعاجين Pastes

عبارة عن مستحضرات شبه صلبة للاستعمال الخارجي، وتختلف عن المراهم بأن لها قاعدة غير زيتية.

ز ـ اللصقات Plasters

عبارة عن مستحضرات شبه صلبة للاستعمال الخارجي ، وتختلف عن المراهم في أن المادة الفعالة تنثر على قطعة من القماش.

ع ـ التحاميل Suppositories

مستحضرات يقصد منها إعطاء المادة الفعالة عن طريق فتحة الشرج بالشكل والهيئة المناسبة لذلك.

ل ـ الشيف Pessaries

عبارة عن مستحضرات من أجل إعطاء المادة الفعالة عن طريق فتحة المهبل.

غ ـ الشمعة المبالية Urethral Bougies

عبارة عن مستحضرات من أجل إعطاء الدواء إلى المَبال الأنثوي.

س ـ الشمعة الأنفية Nasal Bougies

عبارة عن مستحضرات من أجل إعطاء الدواء عن طريق فتحة الأنف.

ش ـ الرذاذات Spray Solutions

عبارة عن مستحضرات سائلة يقصد منها إدخال المادة الفعالة على شكل بخاخ للأنف أو الحنجرة.

ت ـ القطرات Drops

مستحضرات سائلة يقصد منها إدخال المادة الفعالة أو الدواء إلى الأذن أو العين على شكل قطرات.

* مميزات هذه الطرق:

١ - تجنب إثارة المعدة.
٢ - يمكن التحكم في مدة تأثير الدواء.
٣ - أحياناً قد يكون أسهل الطرق وخاصة عند الأطفال وكبار السن غير المتعاونين.
٤ - تجنب الآثار المترتبة على امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي.

٢ - التأثير الجهازي Systemic Effect

أ - طريق الجهاز الهضمي Oral Route

من أكثر الطرق ملاءمة للرجل أو للإنسان العادي، ومن مميزاته:

١ - آمن.
٢ - ملائم وسهل الاستعمال.
٣ - اقتصادي.
٤ - تجنب الآثار الناتجة عن استعمال طرق الحقن.

ومن عيوبه:

١ - بطيء المفعول.
٢ - الأدوية ذات الطعم غير المستساغ يصعب أخذها عن هذا الطريق.
٣ - غير ملائم في حالات الإسهال أو القيء.
٤ - غير ممكن في حالات الغيبوبة وحالات عدم التعاون من المريض.
٥ - هناك بعض الأدوية قد تتخرب بواسطة عصارات الجهاز الهضمي.
٦ - هناك بعض الأدوية قليلة الامتصاص أو معدومة الامتصاص عن طريق الجهاز الهضمي.

ولكي نتغلب على بعض المشاكل مثل تخريب بعض الأدوية بواسطة عصارات الجهاز الهضمي، هناك بعض المستحضرات مثل:

أ ـ أقراص تغليف معوي:

عبارة عن أقراص مغلفة بطريقة معينة بواسطة بعض المواد التي تذوب على PH معين، حيث المقصود منها أن تذوب في الأمعاء وتقذف محتوياتها في الأمعاء ولا تذوب في المعدة.

ب ـ أقراص وقتية:

عبارة عن أقراص أو كبسولات تكون مصنوعة بطريقة تقذف محتوياتها على دفعات مختلفة وفي فترات زمنية مختلفة.

ب ـ تحت اللسان Sublingual administration

في هذه الطريقة توضع الحبة التي تحتوي على المادة الفعالة تحت اللسان، وتترك لتذوب، ومن مميزات هذا الطريق أن المادة الفعالة تصل من خلال الغشاء المخاطي للفم لتصل إلى الدورة اللمفاوية، وتصل إلى الدم بسرعة فائقة جداً، وتستعمل هذه الطريقة في الحالات التي يراد بها الإسراع في المفعول.

ومميزات هذا الطريق:

أ ـ سريعة المفعول.
ب ـ يمكن التخلص من الدواء أو التوقف عن تناوله ببصقه سريعاً.
ج ـ انحلال الدواء في المعدة ممكن تجنبه.
د ـ تجنب امتصاص الدواء وتجنب وصول الدم إلى الكبد، وبالتالي يمكن تجنب الآثار الضارة الناتجة عن الدواء.

ج ـ الحقن Parenteral Routes

١ ـ تحت الجلد Intradermal (I.d)

وهي إعطاء الدواء في الطبقات الدنيا من الجلد، مثال ذلك إعطاء حقنة طعم BCG ، وطعم الحصبة، وفحص الحساسية لبعض الأدوية.

يمكن فقط إعطاء كميات قليلة عن هذه الطريق.

٢ ـ بين طبقات الجلد Subcutaneous (S.c)

إعطاء الدواء في الطبقات العليا من الجلد، ويمكن استعمال هذا الطريق لإعطاء المواد غير المهيجة. يكون الامتصاص عن هذا الطريق أبطأ من طريق الحقن في العضل، ولكنه منتظم.

٣ ـ في العضل IM - Intramusculer

يمكن لنا أن نعطي عن هذا الطريق الأدوية المذابة والمهيجة، وكذلك المعلقات أيضاً. يمتاز بأن الامتصاص عن هذا الطريق سريع ومنتظم أيضاً. ولكن حجم السائل المقذوف يجب أن لا يتعدى ١٠ ملل.

من عيوب هذا الطريق أنه مؤلم، وكذلك من الممكن أن يظهر ألم موضعي وحتى ورم أحياناً.

ويجب ملاحظة أن الإبرة ليست قريبة أو داخلة في أحد الشرايين.

٤ ـ في الوريد IV - Intravenous

هنا تقذف المادة الفعالة مباشرة في الوريد وفي الدورة الدموية، وبذلك يعطى مفعولاً سريعاً جداً، وهذا الطريق من أسرع الطرق لتأثير الدواء.

ومن مميزاته:

أ ـ سريع المفعول.

ب ـ كميات كبيرة من الدواء ممكن أخذها عن هذا الطريق.

ج ـ ممكن إعطاء المواد المهيجة والمواد كثيفة التركيز.

ومن عيوبه :

أ ـ إذا أعطي الدواء عن هذا الطريق ليس سهلاً التحكم بنتائجه.
ب ـ من الممكن للمواد المهيجة أن تسبب إغلاق الوريد أو خروج الدواء من الوريد، ويمكن أن يسبب آلاماً وتهيجات حادة.
ج ـ يجب التأكد أن الإبرة دخلت الوريد، وكذلك يجب أن تعطى الإبرة ببطء شديد.

٥ ـ في الشريان Intra arterial (I.a)

يستعمل في حالات تشخيصية فقط، لأن ليس له أي مميزات عن الحقن عن طريق الوريد حيث إن إعطاء المادة عن طريق الشريان قد يتسبب في زيادة تركيزها في الدم، ومن الممكن أن تسبب أضراراً موضعية وضرراً للنسيج المغذى من قبل ذلك الشريان.

٦ ـ في النخاع الشوكي Intrathecal

إدخال الدواء مباشرة إلى الجهاز العصبي المركزي من خلال النخاع الشوكي، وذلك ذو فائدة في حالات التهاب السحايا فقط.

٧ ـ في السائل البيروتوني Intraperitoneal .I.P

إدخال الدواء إلى السائل البيروثوني، وقد يكون مناسباً لإعطاء كميات كبيرة من الجلوكوز عند الأطفال، وهو يؤمّن مساحة واسعة للامتصاص.

٨ ـ في النخاع العظمي Intramedullary

إعطاء الدواء في النخاع العظمي نادراً ما يستعمل.

٩ ـ في المفاصل I.A. Intra Articular

أحياناً قد نضطر لإعطاء الدواء مباشرة بين المفاصل لإحراز تأثير موضعي مثل علاج التهاب المفاصل أحياناً.

د ـ الاستنشاق Inhalation

ممكن إعطاء بعض الأدوية كجزيئات صلبة على شكل بخاخ أو أبخرة، ومن الممكن أن تبخ هذه المواد على شكل قطيرات صغيرة على الغشاء المخاطي لإنتاج مفعول موضعي مثل استعمال بخاخ Adrenalin و Salbutamol في علاج الربو، وكذلك يمكن بخه على شكل أبخرة مثل المخدرات العامة.

ومن مميزات هذه الطريقة:

أ ـ سرعة الامتصاص وسرعة المفعول.
ب ـ تجنب المشاكل والأضرار التي تتسبب من وصول الدواء إلى الكبد.
ج ـ سرعة الاطراح من الجسم عن طريق الرئة.

ومن عيوبه:

أ ـ من الممكن أن تسبب سمّيّة في القلب.
ب ـ تهيج موضعي.
ج ـ زيادة في إفرازات الجهاز التنفسي.

طرق انتقال الأدوية عبر الأغشية

عند دخول الدواء للجسم، يجب أن يتوزع ويصل إلى الهدف (الخلية) لكي يعطي المفعول الذي من أجله أُخذ الدواء. فلذلك لا بد للدواء من الاختراق والتغلب على كثير من الحواجز والعوائق. فمثلاً عند دخول الدواء للجسم عن طريق الفم، يجب أن يخترق هذا الدواء الغشاء المخاطي المبطن للمعدة والأمعاء، ومن

ثم إلى السـائـل الذي يحيط بالخلايا المختلفة للأنسـجة، ومن هناك وعن طريق الشعيرات الدموية إلى البلازما، ومن ثم ثانية إلى الخلية (الهدف)، ولا بد له أن ينفذ من خلال غشاء الشعيرات الدموية إلى السائل المحيط بالخلية (الهدف)، ومن هناك وعن طريق الغشاء الخلوي إلى داخل الخلية (الهدف).

هناك عدة وسائل تمكن الدواء من اختراق هذه الحواجز، وهي:

١ ـ النقل السلبي Diffusion, Passive Transport

تعتمد نفاذية المواد التي تـسلك هذه الطريقة على الاختلاف في تركيزها على جانبي الغشاء، حيث ينتقل الدواء من المكان الأكثر تركيزاً إلى المكان الأقل تركيزاً من خلال الغشاء الفاصل. ولكي تمر الأدوية بهذه الطريقة يجب أن تكون:
أ ـ ذات وزن جزيئي صغير تسمح له الثقوب الموجودة في الغشاء أن يمر منها.
ب ـ غير متأينة.
ج ـ لها القدرة على الذوبان في الدهون.

يستمر مرور الأدوية عبر الغشاء بالنقل السلبي حتى يتعادل التركيز على جانبي الغشاء.

٢ ـ الترشيح Filtration

المـواد ذات الـوزن الجـزيئي ١٠٠ دالتـون أو أقـل، يمكن لها أن تمر عبر المساحات الموجودة في الغشاء الخلوي عن طريق الترشيح.

٣ ـ النقل الفعال Active Transport

في هذه الـطريقـة، تنتقـل الأدوية من خارج الخلية إلى داخلهـا عن طريق حاملات خاصة Carriers موجودة في الغشاء الخلوي، ولكي تتم هذه العملية، فهي بحاجة إلى طاقة، ولذلك تكون هذه العملية مصحوبة بانطلاق طاقة، أو استهلاك طاقة أيضاً. وتنتقل عن هذه الطريقة الجزيئات ذات الوزن الجزيئي الكبير.

٤ ـ النقل الميسور Facilitated Transport

تشابه هذه الآلية النقل الفعال، ولكن لا يوجد فيها بذل طاقة.

٥ ـ الالتقام الخلوي Endocytosis

عن طريق التفاف الغشاء الخلوي حول المادة، وبسبب ليونة الغشاء الخلوي تنتقل الأدوية إلى داخل الخلية.

أثر درجة الحموضة في انتقال الدواء PH effect on Distribution of Drugs

من المعروف أن الغشاء المخاطي المبطن لجدار الأمعاء والجهاز الهضمي بشكل عام غير منفذ للجزيئات المتأينة، ولكنه منفذ وسهولة للجزيئات غير المتأينة من الدواء. والأدوية الحامضية الضعيفة والقاعدية الضعيفة يمكن أن توجد على شكلين:

أ ـ الشكل غير المتأين: ويتميز بأنه قابل للذوبان في الدهون، ويمتص بسهولة.
ب ـ الشكل المتأين: قابل للذوبان في الماء، ويمتص بصعوبة، أو غير قابل للامتصاص.

بالنسبة للشكل غير المتأين ولكون الغشاء الخلوي يتكون من الدهون يستطيع أن يدخل إلى داخل الخلية.

أما بالنسبة للشكل المتأين، ولكونه غير قابل للذوبان في الدهون، ولكون الغشاء الخلوي يتكون من الدهون، فإنه لا يستطيع أن يخترق الغشاء.

الأدوية الحامضية:

تكون الأدوية الحامضية بالشكل غير المتأين في المعدة، وفي الوسط الحامضي، ولذلك تمتص من المعدة.

الأدوية القاعدية :

تكـون الأدوية القـاعـدية بالشكل غير المتأين في الأمعاء، أي في الوسط القاعدي وعلى الشكل المتأين في الوسط الحامضي. لذلك فهي تمتص من الأمعاء.

توزيع الدواء داخل الجسم Drug Distribution

هناك بعض الأدوية تدخل الخلية، وأخرى تبقى على الجدار الخلوي، وبعض الأدوية الأخرى قد تبقى في السائل الخارج الخلوي، وعلى أي حال، فإن الدواء قد يصـل إلى أكثـر من مكان في الجسم، ويعتمد معدل مرور الدواء إلى أماكن الجسم المختلفة على :

١) درجة الحموضة PH
٢) ثابت التوزيع PK

تركيز الدواء في البلازما Drug Concentration in Plasma

يعتمد تركيز الدواء في البلازما على معدل الامتصاص، معدل التوزيع، معدل الاستقلاب، وكذلك معدل الاطّراح.

بعد امتصاص الدواء، يسير الدواء في الدم إمّا مرتبطاً مع الدم أو غير مرتبط بالدم (حر). ينتقل الجزء الحر من الدواء من الدم إلى خارج الدم (الخلايا)، ويبقى هذا الانتقال حتى يكون تركيز الدواء في الدم مساوٍ لتركيزه خارج الخلايا الدموية، وإذا قلّ عن تركيز الدم، يتحرر جزء مساوٍ للنقص من ارتباطه ببروتينات الدم إلى الشكل الحر، وبذلك يعمل الارتباط بالدم كمخزن للدواء.

يؤخر ارتباط الدواء بالدم من انتقاله إلى الخلايا الجسمية، وبالتالي يقلل من استقلابه، وكذلك من اطراحه. ويطيل من فترة بقائه في الجسم وبالتالي من مفعوله

تراكم الدواء، خزن الدواء في الجسم Drug Storage

يمكن للدواء أن يتركز في كثير من أعضاء الجسم وفي العظم أحياناً. يمكن له أن يتركز في الكبد مثل Mepacrine. كثير من الأدوية المحبة للدهون تتركز في الأنسجة الدهنية.

انتقال الدواء عبر غشاء المشيمة Placental Transfer

كثير من الأدوية لها القدرة على اختراق غشاء المشيمة والوصول إلى دم الجنين، ويعتمد معدل وصول الدواء إلى الجنين على:

أ ـ قابلية الدواء للذوبان في الدهون.

ب ـ درجة التأين.

انتشار الأدوية في الجسم

بعد دخول الدواء إلى داخل الجسم عن أي طريق كان، يتم امتصاصه من قبل الدم، ويوزعه الدم على بقية أنسجة الجسم المختلفة.

يعتمد توزيع الدواء في الجسم على العوامل التالية:

١ ـ السوائل الحيوية في الجسم Body fluids

من أهم السوائل الموجودة في الجسم هو الماء، ويكوّن الماء ٧٥٪ من وزن الجسم، ويوجد الماء في الجسم في الأماكن التالية:

أ ـ ماء البلازما Plasma Water

يكون الماء في البلازما حوالي ٩٣٪ من الدم، أو ٤٪ من وزن الجسم، أي ما يعادل ٣ لترات (٢,٨ لتر).

ب - ماء خارج الخلية Extracellular Water

يعادل ١٦٪ من وزن الجسم، أي ١١,٢ لتراً.

ج ـ ماء داخل الخلية Intracellular Water

يعادل ٤٠٪ من وزن الجسم، أي ٢٨ لتراً.

من الممكن معرفة مدى توزيع الدواء في الجسم حسب المعادلة التالية:

$$\text{الحجم الظاهري للتوزيع (ح ظ)} = \frac{\text{الكمية المتناولة من الدواء}}{\text{تركيز الدواء في البلازما (ملغم/مل)}}$$

فلو وجد هناك دواء ما يمتص جميعه في الدم، وكان الحجم الظاهري لتوزيعه هو ٣ لترات، فهذا يعني أن المادة هذه، أو هذا الدواء يتوزع وينتشر فقط في الدم، ولا يخرج منه. أمّا إذا كان حجمه الظاهري للتوزيع هو ١٤ لتراً، فإن هذا يعني أن المادة تنتشر في الدم وتخرج من الدم إلى الماء خارج الخلية، ولكنها لا تدخل إلى الماء داخل الخلية. أمّا إذا كان الحجم الظاهري للتوزيع أكثر من ١٤ لتراً، فهذا يعني أن المادة أو الدواء يستطيع أن يصل إلى الماء داخل الخلية.

٢ ـ الصفات الكيميائية والفيزيائية للدواء Chemical and Physical Characteristics

مثلاً إن الكحول يذوب في الماء، وبما أن $\frac{3}{4}$ جسم الإنسان ماء، فإن الكحول يمكن له الوصول إلى جميع أجزاء الجسم. كما أن إعادة الذوابة في الدسم تتراكم في الأعضاء الغنية بالدسم كالمراكز العصبية والكبد.

أمّا أيونات الفلور فلها خاصية الاتحاد مع ايونات الكالسيوم، لذلك فهي تتراكم حيث توجد ايونات الكالسيوم (العظم والأسنان). ويلاحظ تلف أسنان سكان المناطق الغنية بالفلور.

وكذلك تتحد ايونات الزرنيخ مع مجموعة السلفادريل (SH). لذلك نجد الزرنيخ يتراكم في الأنسجة الغنية بهذه المجموعات مثل الشعر والأظافر.

٣ ـ التروية الدموية Blood Perfusion

كلما كانت كمية الدم الواصلة للعضو أكبر، كلما كانت كمية السم التي تصل إلى العضو أكثر.

٤ ـ ارتباط الدواء مع بروتين الدم.

٥ - الأغشية والحواجز الحيوية.

٦ - ارتباط الأدوية بالأغشية الخلوية ومكوناتها.

استقلاب الأدوية، أيض الأدوية

Drug Metabolism (Drug Biotransformation)

الاستقـلاب أو الأيض يسمى أحياناً بالتحول الحيوي وهو تحويل الدواء في الجسم إلى مواد أخرى، وغالباً ما تكون هذه المواد الناتجة ذات خاصية ذوابة في الماء، لكي يسهل إخراجها أو اطّراحها من الجسم. وغالباً ما يكون الاستقلاب ذا أثرٍ سلبي على الدواء، أي يبطل مفعوله، ولكن هناك حالات يزيد الاستقلاب من مفعول الدواء.

تتم عملية الاستقلاب في الكبد بواسطة أنظيمات معينة تدعى الأنظيمات الميكروسومية Microsomal Enzymes ، كما أن هناك بعض الأدوية تستقلب في بعض الأعضاء الأخرى مثل الرئتين، الجلد، الكليتين، والقناة الهضمية.

هناك خطوتين أساسيتين في الاستقلاب وهي:

١ - الطور الأول (التفاعلات الكيميائية) Metabolic Transformation

تشمل هذه العملية الكثير من التفاعلات الكيميائية مثل:

أ - الأكسدة Oxidation

هناك مجموعة أنظميات تسمى Oxidazes مسؤولة عن عمليات الأكسدة، وأهم خمائر هذه المجموعة هي Cytochrome 450-P . وهناك كثير من الأمثلة على الأكسدة مثل إضافة مجموعة الهيدروكسيل للمركب، إزاحة مجموعة الأمين، إزاحة مجموعة الألكيل.

ب ـ الاختزال **Reduction**

ج ـ الحلمأة (التميه) **Hydration**

٢ ـ الطور الثاني (الربط) Conjugation

تأتي هذه الخطوة كخطوة ثانية بعد العمليات الكيميائية الأولية التي تم وصفها سابقاً. وتتم العملية بإضافة مادة كيميائية حيوية إلى الدواء بعملية الربط أو الاقتران. وحتى يتم الاقتران يجب أن يكون الدواء أو المادة المستقلبة تحتوي على إحدى المجموعات التالية:

- مجموعة الكاربوكسيل COOH
- مجموعة الأمين NH2
- مجموعة الهيدروكسيل OH
- مجموعة السلفادريل SH
- مجموعة الأبوكسيد C-O-C
- هالوجين CL

ومن المواد التي تربط الأدوية المستقلبة هي:

- Gluccuronic acid
- Amino acid
- Sugars
- Sulfats

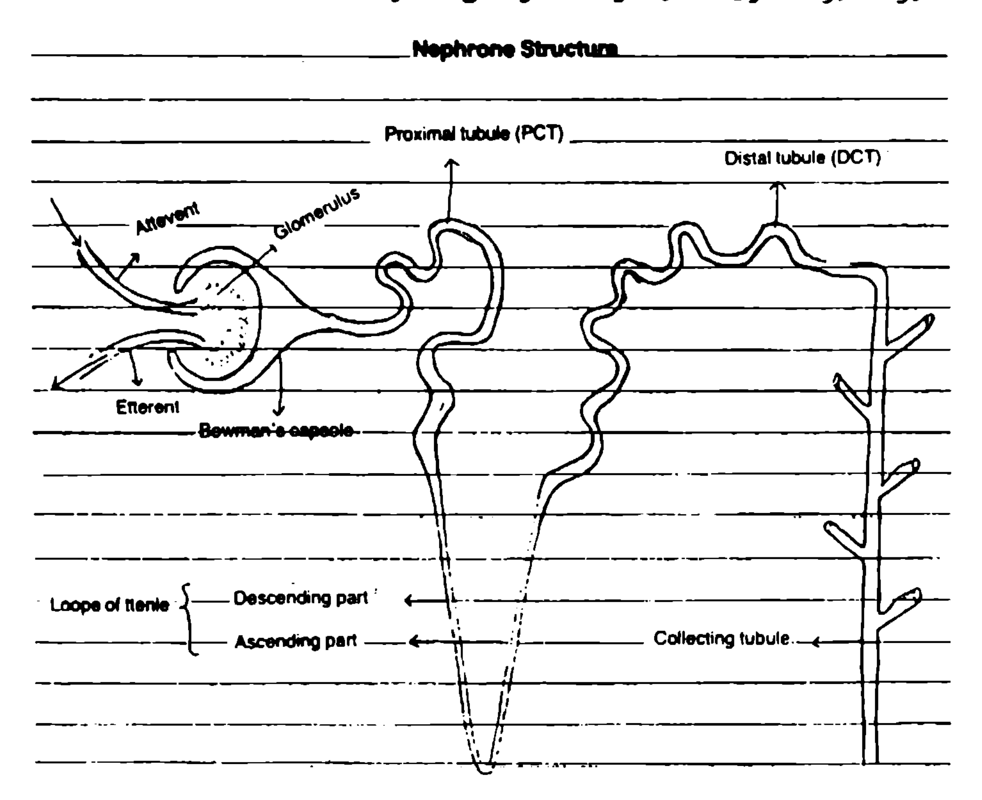
الاطراح ـ الإخراج

Excretion

طرح الأدوية يعني إخراجها من الجسم، فهناك عدة طرق للإخراج، ولكن وبشكل واسع، فإن الأدوية بواسطة الاستقلاب تتحول إلى مواد ذائبة في الماء ليسهل إخراجها من الجسم، وأمّا طرق الإخراج فهي:

١ ـ عن طريق الكلية **Renal Excertion**

تعتبر الكلية أهم وسيلة للتخلص من الأدوية والمواد الأخرى من الجسم، وتعتبر الكليون (Nephrone) هي الوحدة الأساسية في بنية الكلية. وكل كلية تحتوي على مليون كليون «نفرون»، وتتكون الكليون من الأجزاء التالية:



أ ـ الكبه **Glomerulus**

تتميز الكبه وخلاياها بأن لها فتحات ومسامات كبيرة نسبياً، والتي غالباً ما تكون نفاذة ومنفذة لجزيئات كثيرة حسب الترشيح.

الترشيح الكبيبي Glomerular Filtration : عند وصول الدم إلى محفظة بومان عن طريق الشريان الكلوي حاملاً معه الأدوية والمواد الأخرى، فإن قسماً كبيراً من ماء البلازما ـ ويكاد يكون جميع ماء البلازما ـ ينفذ عبر مسامات خلايا الكبه، ومع

هذا الماء ينفذ أيضاً إلى داخل محفظة بومان جميع المواد العالقة في الدم (البلازما)، والعنصر الوحيد الذي يتحكم بمرور المواد هذه هو حجم الجزيئات فقط. كل الجزيئات والمواد التي لها وزن جزيئي أصغر من وزن جزيء الألبومين (M.W.69,000) تستطيع الوصول إلى داخل محفظة بومان. لذلك فإن جميع جزيئات المواد الموجودة في الدم الغير مرتبطة مع بروتينات الدم تمر إلى محفظة بومان، علماً بأن تأين المادة أو عدمه لا يؤثر على مرورها إلى داخل محفظة بومان. ويسمى السائل الذي دخل محفظة بومان «المرشح الكبيبي Glomerular filtrate

ب ـ الأنبوب المتعرج القريب (PCT) Proximal Convulated Tubule

تكمن أهمية هذا الأنبوب في:

الامتصاص السلبي Passive Reabsorption: عند وصول المرشح الكبيبي، أي محتويات محفظة بومان إلى هذا الأنبوب، فإن الماء الذي ترشح في الكبه يرجع ثانية إلى خارج خلايا هذا الأنبوب إلى الشرايين المحيطة، ومع الماء يخرج أيضاً بعض المواد الحاجة للدهون، والتي لها الخواص التالية:

أ ـ غير متأينة.

ب ـ ذوابه في الدسم بصورة كلية أو شبه كلية.

وبناءً على ذلك فإن المواد التي تكون ذوابة في الماء، وكذلك قليلة الذوبان في الدسم تبقى في داخل فجوة الأنبوب.

الإفراز الأنبوبي الفعال Active Tubular Secretion: تتمتع خلايا الأنبوب المتعرج القريب بخاصية، وهي السماح لبعض الأيونات عن طريق آليات معينة تسمى بالإفراز الفعال من بلازما الدم إلى داخل هذا الأنبوب. وعند دخول هذه الأيونات إلى داخل فجوة الأنبوب، فإنه من الصعب خروجها إلى خارجه، لأنها غالباً ما تكون بصورة متأينة.

يتم اطـراح البنسلين Penicillin وبـروبـاينسيد Probanecid ، كلوريثازيد

Chlorthiazide عن طريق هذه الآلية. وكذلك حامض اليوريك Uric acid .

ج ـ لوب هنلي Loop of Henle

يتم عبر لوب هنلي انتقال الماء من داخل اللوب إلى خارجه، وكذلك النقل الفعال لبعض الأملاح مثل الصوديوم والبوتاسيوم.

د ـ الأنبوب المتعرج البعيد Distal Convulated tubule

هـ قنوات التجمع Collecting tubule

تكمن أهمية الأنبوب المتعرج البعيد في الآتي:

١ ـ يتم في هذا الجزء إعادة الماء إلى خارج الجهاز البولي إلى داخل الجسم مرة ثانية بواسطة ADH ، ويعود مع الماء المواد الذوابه في الدهن حتى يتساوى تركيزها على جانبي الأنبوب.

٢ ـ المحافظة على درجة الحموضة: المحصلة النهائية هي لجعل درجة حموضة البول من (٥ ـ ٦) مما يؤثر على تأين بعض المواد. فمثلاً يقل تأين المواد الحامضية عند انخفاض PH إلى ٥ مما يزيد من عدم تأينها، وبالتالي يعاد امتصاصها إلى داخل الجسم. وفي المقابل يزداد تأين المواد القاعدية مما يساعد على اطراحها من الجسم.

من الممكن تلخيص اطراح المواد عن طريق الكلية كالتالي:

١ ـ المواد المذابه في الدسم يتم إخراجها من الجسم عندما يكون تركيزها في البول مساوٍ لتركيزها في البلازما. وبذلك يعتمد إخراجها على كمية البول المطروحة.

٢ ـ المواد المتأينة يتم إخراجها عندما يكون تركيزها في المرشح الكبيبي أكثر من تركيزها في البلازما، ويعتمد إخراجها على الترشيح الكبيبي أكثر من اعتماده على كمية البول المطروحة.

٣ ـ يتم اطراح المواد المرتبطة عن طريق الإفراز الأنبوبي الفعال.

٤ ـ المواد التي تتأين بسرعة مثل الحوامض الضعيفة والقواعد الضعيفة يتم إخراجها عن طريق السيطرة على درجة الحموضة في الجهاز البولي، علماً بأن البول الحامضي يشجع اطراح المواد القاعدية، وكذلك البول القاعدي يشجع اطراح المواد القاعدية، وكذلك البول القاعدي يشجع اطراح المواد الحامضية.

العوامل التي تؤثر على اطراح الأدوية من الكلية:

١ ـ ارتباط الأدوية مع بروتينات الدم.
٢ ـ درجة حموضة البول.
٣ ـ الحالة الصحية للكبه.
٤ ـ كمية البول المطروحة.
٥ ـ الترشيح الكبيبي.
٦ ـ تأين المادة أو عدمه.

٢ ـ الاطراح عن طريق الغدة الصفراوية Billiary Excretion

يتم اطراح بعض الأدوية وخاصة ذات الوزن الجزيئي الكبير نسبياً عن طريق الغدة الصفراء، ويتم ذلك حسب آليات معينة مشابهة لآليات الاطراح عن طريق الأنبوب المتعرج القريب. وعندما تصل العصارة الصفراوية إلى الاثني عشر، فإن الدواء وخط مساره يعتمدان على:

١ ـ إذا كانت المادة لها خاصية امتصاص سريعة من قبل الجهاز الهضمي، فإنه يمكن إعادة امتصاصها من الجهاز الهضمي، وتعاد دورتها مرة ثانية، مما يزيد من مدة مكوثها في الجسم، وبالتالي تطول مدة تأثيرها مثل Chloramphenicol وكذلك Phenytion .

٢ ـ إذا كانت المادة أو ناتج استقلابها متأيناً بشكل كبير، فإنها من الصعب إعادة امتصاصها، بل من السهل أن تخرج عن طريق البراز.

٣ ـ الاطراح عن طريق الجهاز التنفسي:

يتم إخراج الغازات والمواد المتطايرة عن هذه الطريق، ومن الأمثلة على ذلك، طرح مادة الكحول الايثيلي Ethanol ، وكذلك بعض أدوية التخدير. ومن العوامل التي تؤثر على اطراح الأدوية عبر هذا الطريق:

١ ـ درجة تطاير الدواء.
٢ ـ ذوبان الدواء في الدم.
٣ ـ سرعة التنفس.
٤ ـ التدفق الدموي إلى الرئتين.

٤ ـ الاطراح عن طريق اللعاب:

بالنسبة للأدوية التي تطرح عن طريق اللعاب، فإنه يعاد بلعها وامتصاصها إلاّ إذا خرج اللعاب من الفم إلى خارج.

٥ ـ الاطراح عن طريق العرق والدمع:

إن كمية المواد التي تخرج عن طريق العرق والدمع بسيطة جداً لا تشكل أي تأثير على كمية المادة المأخوذة. يتم انتقال هذه المواد التي تطرح العرق والدمع بواسطة الانتشار.

٦ ـ الاطراح عن طريق الحليب:

من الممكن لبعض المواد النفاذ إلى الحليب، ولكن المعلومات المتوفرة عن كمية الأدوية التي تطرح عن طريق الحليب قليلة وغير كافية. ومع ذلك يبقى الحليب طريقاً مهماً لاطراح بعض المواد.

الوحدة الثانية

الجهاز العصبي الذاتي

Autonomic Nervous System

الجهاز العصبي الذاتي

Autonomic Nervous System

لقد سمي هذا الجهاز بالجهاز العصبي الذاتي بواسطة العالم «لانجلي - ١٨٩٨م». وسمي كذلك لأنه بمعزل عن إرادة الأعضاء الجسمانية الأخرى، ويتمتع باستقلالية ذاتية. ويغذي الجهاز العصبي الذاتي: القلب، العضلات الإرادية، الغدد، والأحشاء، ويتحكم في وظائف هذه الأعضاء.

وعلى العكس من الأعضاء الجسدية والإرادية، فإن الأعضاء التي يصلها الجهاز العصبي الذاتي، لها خاصية الفعل الفيزيولوجي الموروثة. وأمّا الإثارة العصبية لهذا الجهاز فقد تزيد أو تقلل هذه الخاصية ليس أكثر من ذلك. ولذلك فإن التأثير على الجهاز العصبي الذاتي ليس بالضرورة أن يوقف نشاط العضو.

بشكل عام، يقسم الجهاز العصبي إلى قسمين أساسيين:

أ - الجهاز العصبي المركزي.
ب - الجهاز العصبي الذاتي.

وبدوره ينقسم الجهاز العصبي الذاتي إلى قسمين أساسيين وهما:

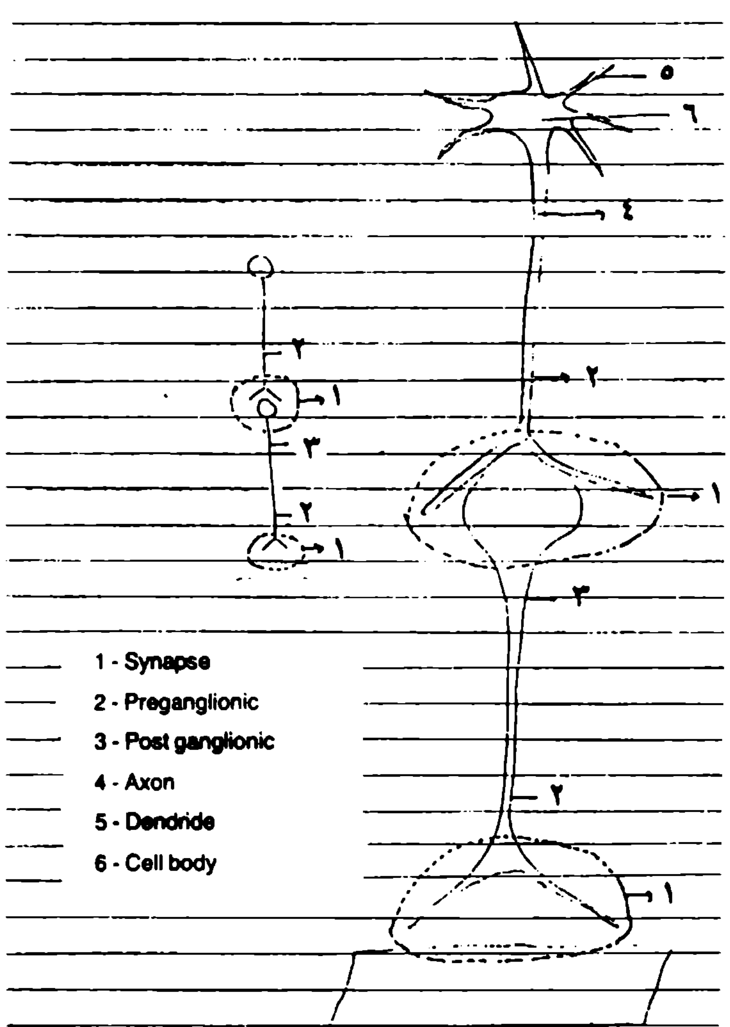
١ - الودي Sympathetic
٢ - النظير الودي Parasympathetic .

ودائماً هذين القسمين هما في حالة اتزان ديناميكي فيما بينهما. وغالباً ما يكون النظير الودي ما يسبب الحركة والفعل والتفاعلات النسيجية. أمّا الودي فهو الذي

يحضـر الجسم للضغط ويحضره إمّا للكر أو الفر. يستطيع الإنسان أن يعيش إذا استأصل الجهاز الودي، بينما لا يستطيع الإنسان أن يعيش إذا استأصل الجهاز اللاودي (النظير الودي).

يتحكم العضـو (تحت المهـاد Hypothalamus) في وظيفـة الجهـاز العصبي الذاتي. وأمّا دور المهاد Thalamus يأتي بتعديل هذه الوظائف فقط.

إن الحبل العصبي الذاتي سواء كان ودياً أو نظير الودي، فهو يتكون من الأجزاء التالية:



أ ـ Preganglionic fibre : الجزء من الخلية العصبية الذي يوجد قبل العقدة العصبية، وهذا الجزء مغلف بـ Myeline

ب ـ العقدة العصبية Synapase : وهي الجزء الذي يجمع ما بين خليتين عصبيتين، والجزء الذي يجمع ما بين نهاية الخلية العصبية وبداية الخلية المتأثرة.

ج ـ Postganglionic fibre : الجزء من الخلية العصبية الذي يلي العقدة العصبية، ومن الممكن أن ينتهي هذا الجزء في الخلية المتأثرة.

انتقال الدافع العصبي Impulse Transmission

تنتقل المعلومات والدوافع العصبية من خلية عصبية إلى غيرها عبر العقدة العصبية بواسطة الناقلات العصبية Neurhumoral transmitter

لقد وصف بارجر ودالي (Barger & Dale) التأثير الدوائي لـ Adrenaline والأدوية المشابهة واستعملوا تعبير «مقلدات الودي»، أو Sympathomimetic ، وهي التأثيرات التي تشابه التأثيرات الناتجة عن إثارة المستقبلات الخاصة بالودي.

وكذلك عندما وصفوا التأثير الدوائي لـ Pilocarpine و Muscarine استعملوا تعبير «مقلدات النظير الودي» Parasympathomimetic وهي التأثيرات التي تشابه التأثيرات الناتجة عن إثارة مستقبلات النظير الودي.

وإن تعبير مقلدات الودي، ومقلدات النظير الودي لا تعطي أي معلومات عن الناقلات العصبية، ولذلك قسّم Dale الجهاز العصبي الذاتي إلى قسمين، وهما:

أ ـ **Adrenergic** : وهي التي تفرز الأدرينالين Adrenaline .

ب ـ **Cholinergic** : وهي التي تفرز الأستيل كولين Acetylcholine .

الناقلات العصبية Neurohumoral Transmitters

أ ـ استيل كولين Acetylcholine

يعمل استيل كولين على المواقع التالية:

١ ـ جميع Preganglionic في كل الحبال العصبية الو دية نظير الودية.
٢ ـ Postganglionic في الحبال النظير الودي، وخاصة في نهاية الحبال النظير الودية.
٣ ـ Postganglionic في نهاية الحبال العصبية الودية الواصلة إلى الغدد اللعابية.
٤ ـ نهاية الأعصاب الجسدية الواصلة للعضلات الإرادية.
٥ ـ نهاية الأعصاب الواصلة إلى الغدة الكظرية الوسطى Adrenal medulla
٦ ـ بين الأعصاب في الدماغ والنخاع الشوكي.

يفترض أن إثارة النظير الودي يؤدي إلى إفراز الأستيل كولين، والذي بدوره يؤدي إلى إفراز الأدرينالين لإعطاء مفعوله على الأعضاء المتأثرة به.

يتكون الأستيل كولين داخل الخلية العصبية، حسب المعادلة التالية:

$$\text{Acetic acid} + \text{Conzyme A} \longrightarrow \text{Acetyl Coenzyme A} + \text{Choline}$$

$$\text{Coenzyme A} + \text{Choline} \xleftarrow[\text{Acetylase}]{} \text{Acetylcholine}$$

يتحـــطم الأستيل كولين بواســطة التميه إلى كولين وأستيك اسيد (حـــامض الخليك) بواسطة انزيمات تسمى Cholinesterase . هناك نوعان من هذه الأنزيمات، وهي:

أ ـ Acetylcholinesterase : وهــذه موجــودة في الخـــلايا العصبية، العقــدة العصبية، وخاصة اشتراك الخلية العصبية مع الخلية الجسدية. وهذه الأنزيمات تؤدي إلى تحطيم جزيئات الأستيل كولين والمثاكولين بسرعة فائقة.

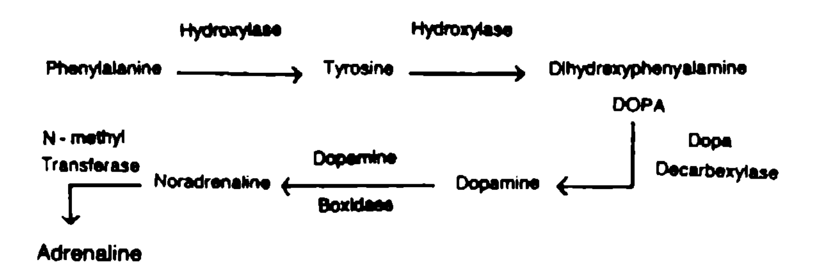
ب ـ Butyrocholinesterase : وهذه الأنظيمات موجودة في البلازما، الكبد، وبعض الأعضاء الأخرى. وتؤدي هذه الأنظيمات إلى تحطيم جزيئات الأستيل كولين ببطء شديد، وليس لها تأثير على الميثاكولين.

وسواء أنظيمات المجموعة الأولى أو الثانية تتخرب بواسطة بعض الأدوية، والتي تسمى مثبطات الكولين استريز Cholinesterase Inhibitors

ب ـ دوبامين ونورادرينالين والأدرينالين Adrenaline, Noradrernaline, Dopamine

توجد هذه الناقلات العصبية في مكانٍ ما بعد العقدة في الجهاز الودي، وكذلك في النهايات العصبية للجهاز الودي.

تنتج في محور الخلية العصبية وتخزن في النهايات العصبية للجهاز الودي، وتتكون هذه الناقلات حسب المعادلة التالية:



إن قسماً من الأدرينالين الذي يفرز إلى داخل الفجوة في العقدة العصبية يتحطم، وقسماً آخر يعود مرة ثانية إلى نهاية الأعصاب التي خرج منها. وكذلك ينتج الأدرينالين في الغدة الكظرية الوسطية.

توزيع أعصاب النظير الودي في الجسم:

يؤدي الجهاز النظير الودي فائدتين وهما:

أ ـ يحمل السيلانات العصبية (Afferent) من الأحشاء إلى الدماغ، والتي تطور

عمل الجهاز العصبي الذاتي.

ب ـ يحمل السيلانات العصبية (Efferent) (الأوامر) إلى العضلات اللاإرادية، الغدد، القلب، الأحشاء.

الأعصاب الواردة من الأحشاء إلى الدماغ Visceral afferents

توصل هذه الأعصاب الشعور الأحشائي ما عدا الألم الأحشائي، تنظم الجهاز الحركي، الحركة التنفسية وردود الفعل الحشوية الجسدية، ويؤثر على عمل الجهاز العصبي الذاتي بشكل عام. وتقسم هذه السيلانات إلى:

١ ـ السيلانات العصبية الواردة من (Carotid sinus) : تحمل بواسطة Glossopharyngeal nerves . إثارة هذه السيلانات يحصل عند زيادة ضغط الدم الموضعي، أو نقص في PH للدم. وصول هذه السيلانات العصبية للدماغ يسبب ردة فعل من الدماغ، ويؤدي إلى نقصان ضغط الدم، أو إقلال من سرعة ضربات القلب Brady Cardia ، وكذلك يؤدي إلى زيادة سرعة التنفس.

٢ ـ السيلانات العصبية الواردة من Aortic arch وتحمل بواسطة Vagus . إثارة هذه السيلانات يؤدي إلى نقصان ضغط الدم بواسطة اتساع الأوعية الدموية الطرفية. وكذلك يؤدي إلى زيادة سرعة التنفس.

٣ ـ السيلانات العصبية الواردة من: الرئتين، القلب، الجهاز الهضمي. وحامل هذه السيلانات هو Vagus . إثارة هذه السيلانات يؤدي إلى نقص الضغط، والقيء.

الأعصاب الصادرة Efferent nerves :

١ ـ الخارجة من الدماغ الوسطي. وتنتهي هذه السيلانات في العين، وتغذي الأنسجة الدائرية المحيطة في حدقة العين.

٢ ـ الخارجة من الكظرية:

الودي	نظير الودي
١ ـ توسع قزحية العين .	تضيق قزحية العين .
٢ ـ يزيد من إفراز الغدد الدمعية .	يقلل من إفرازات الغدد الدمعية .
٣ ـ يزيد من إفراز الغدد اللعابية .	يقلل من إفرازات الغدد اللعابية .
٤ ـ يزيد من معدل ضربات القلب .	يقلل من ضربات القلب .
٥ ـ يزيد من إفرازات البنكرياس .	يقلل إفراز البنكرياس .
٦ ـ يوسع القصبات الهوائية .	يضيق القصبات الهوائية .
٧ ـ يقلل من حركة المعدة .	يزيد من حركة المعدة .
٨ ـ يزيد من حركة الأمعاء الدقيقة .	يخفف من الحركة اللولبية للأمعاء .

مقلدات الودي

Sympathomimetic Drugs Adrenergics

الأدوية المقلدة للودي هي تلك الأدوية التي عند إعطائها للإنسان أو الحيوان تؤدي إلى ظهور تأثيرات مشابهة للتأثيرات التي تظهر عند إثارة الودي. معظم هذه الأدوية تحتوي في تركيبها الكيميائي على مجموعة (NH2) ، ولذلك يمكن تسميتها Sympathomimetic amine

تصنيف مقلدات الودي Classification of Adrenergics

من الممكن تصنيف مقلدات الودي بطريقتين مختلفتين، وذلك كما يلي :

أ ـ حسب التركيب الكيميائي According to Chemical Structure

١ ـ **Catecholamines** : تحتوي في تركيبها الكيميائي على مجموعتين (OH) في موضع ٣، ٤ من حلقة البنزين، مثل : أدرينالين، نورأدرينالين.

OH HO Catechol Ring — HO HO CHOH CH2 NH2 Noradrenaline — HO HO H H H C-C-N OH H CH3 Adrenaline

Catechol Ring | Noradrenaline | Adrenaline

٢ ـ Non-Catecholamines : وهي تشمل الأدوية التي لا تحتوي على مجموعتين من (OH) على حلقة البنزين مثل:

Metraminol, Mephentermine, Amphetamine, Ephedrine, Methoxamine, Phenylephrine

وغيرها.

ب ـ حسب الاستعمال العلاجي According to Clinical Use

١ ـ أدوية تستعمل لرفع ضغط الدم To raise blood pressure

Metraminol, Mephenteramine, Noradenaline

٢ ـ أدوية تستعمل كمنبهات مركزية Central Stimulants

Methylamphetamine, Amphetamine

٣ ـ أدوية تستعمل كمرخيات للعضلات اللاإرادية Smooth muscle relaxants

أ ـ Isoxsuprine, Isopropylatrenol, Adrenaline

ب ـ مرخيات B.2 —— Salbutamol

٤ ـ أدوية تستعمل في أمراض الحساسية Anti allergics

Ephedrine, Adrenaline

٥ ـ أدوية تستعمل لإنتاج ضيق في الأوعية الدموية الموضعية Local Vasoconstrictors

Phenylephrine, Naphazoline, Adrenaline

٦ ـ أدوية تستعمل كسادات للشهية Anoretics

Amphetamine, Phenteramine, Fenfluramine

Catacholamines

تحتوي هذه المجموعة على الأفراد التالية :

١ ـ أدرينالين	Adrenaline
٢ ـ نورأدرينالين	Noradrenaline
٣ ـ أيزوبروبيل ترنول	(Isopreternol). (Isopropylatrinol)
٤ ـ دوبامين	Dopamine
٥ ـ ن. ميثل أدرينالين	N - Methyladrenaline

آلية الفعل Mechanism of action

تؤتي هذه الأدوية مفعولها عن طريق الاتصال المباشر بينها وبين مستقبلاتها الموجودة على سطح الخلية. وناتج هذا الاتصال قد يؤدي إلى :

أ ـ زيادة حركة الخلية، وبالتالي النسيج .
ب ـ الإقلال من حركة الخلية، وبالتالي النسيج .

ولكي نفسر تأثيرات هذه الأدوية المختلفة على الأنسجة والأعضاء المختلفة، فقد افترض وجود نوعين من مستقبلات هذه الأدوية وهي :

١ ـ مستقبلات الفا Receptors

وإثارة هذه المستقبلات يؤدي إلى زيادة الحركة الناتجة عن هذه الأدوية. وهذه التأثيرات يمكن إغلاقها كلياً بواسطة القلويد Ergotoxine .

٢ ـ مستقبلات بيتا B Receptors

إثارة هذه المستقبلات يؤدي إلى خمول الخلية والنسيج الموجودة فيه هذه المستقبلات. وهذه الإثارة لا يمكن منعها أو إغلاقها بواسطة القلويد Ergotoxine .

Noradrenaline : يؤتي فعله بالتأثير على مستقبلات الفا بشكل خاص.
Adrenaline : يؤتي فعله بالتأثير على مستقبلات الفا وبيتا بنفس الدرجة.
Isopropylavternel : يؤتي فعله بالتأثير على مستقبلات بيتا بشكل خاص.

أي نسيج في الجسم قد يحتوي على مستقبلات من نوع ألفا، أو مستقبلات من نوع بيتا، أو مستقبلات من النوعين ألفا وبيتا معاً. ومما يجب ذكره أنّه ليس هناك دواء يؤثر بشكل مطلق على ألفا فقط أو بيتا فقط.

ملاحظة: بالرغم من أننا قلنا سابقاً بأن مستقبلات ألفا تزيد من حركة الخلية أو النسيج، وأن إثارة مستقبلات بيتا تؤدي إلى الإقلال من هذه الحركة، إلاّ أن هناك بعض الاستثناءات في هذا العمل، ومن هذه الاستثناءات ما يلي:

١ ـ مستقبلات بيتا موجودة دائماً وبشكل كبير في القلب، وإثارتها تؤدي إلى زيادة الحركة مثل:
أ ـ زيادة قوة انقباض عضلة القلب.
ب ـ زيادة معدل ضربات القلب.

٢ ـ مستقبلات الفا وبيتا الموجودة في الأمعاء هي بشكل عام مثبطة في العمل، حيث إثارتها تؤدي إلى استرخاء عضلات الجهاز الهضمي، وخاصة في الأمعاء.

بالنسبة لمستقبلات بيتا، فقد وجد أنها أيضاً يمكن تقسيمها إلى قسمين:

أ ـ مستقبلات بيتا١ B1 Receptors : وهذه المستقبلات موجودة في كل من: القلب، الأمعاء.

ب ـ مستقبلات بيتا٢ B2 Receptors : وهذه موجودة في عضلات القصبة الهوائية، الأوعية الدموية التي تغذي العضلات الإرادية والرحم.

توزيع المستقبلات في الجسم

نوع المستقبل	آثار إثارته
أ ـ مستقبلات ألفا بشكل سائد في كل من	
١ ـ الأوعية الدموية (الجلد، الغشاء المخاطي، الدماغ، الرئتين، الأحشاء)	انقباض
٢ ـ الجلد (العضلة والغدد العرقية)	انقباض العضلة وزيادة إفراز العرق.
٣ ـ غشاء الطحال	انقباض
٤ ـ العضلات الكعبرية للعين	انقباض (اتساع حدقة العين)
٥ ـ انغدد اللعابية	زيادة الإفرازات اللعابية
ب ـ مستقبلات بيتا بشكل سائد في كل من:	
١ ـ القلب وفي الأماكن التالية	
أ ـ S.A.Node عقدة S.A	زيادة معدل ضربات القلب
ب ـ A.V Node عقدة A.V	زيادة سرعة توصيل النبضة
ج ـ الأذين Atria	زيادة قوة انقباض القلب
٢ ـ عضلات القصبة الهوائية	استرخاء
٣ ـ الأوعية الدموية المغذية للعضلات الإرادية	توسع تلك الأوعية الدموية
٤ ـ العضلات الإرادية	تغيير في قوة انقباضها

نوع المستقبل	آثار إثارته
ج - كل من مستقبلات ألفا وبيتا سائدة في كل من :	
١ - الجهاز الهضمي في الأجزاء التالية	
أ - الحركة ومعدلها (الفا + بيتا)	الإقلال من حركة ومعدل الأمعاء
ب - العاصرات (الفا)	انقباض
٢ - المثانة	
أ - جسم المثانة	انقباض
ب - العاصرة	استرخاء

التأثير الدوائي (أدرينالين ، نورادرينالين) Pharmacological Actions

على الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular System

أ - القلب Heart

يزيد من : معدل ضربات القلب، قوة انقباض عضلة القلب، وبالتالي يزيد من الناتج القلبي (Cardiac Output) . ويلي ذلك زيادة في استخدام عضلة القلب، وفي زيادة متطلباتها من الأكسجين.

ويزيد من سرعة مرور النبضه خلال (A.V. Node) ، ويمكن أن يسبب عدم انتظام في دقات القلب.

ولكن نورادرينالين لا يزيد من معدل ضربات القلب في الشخص السليم. وكل هذه الآثار للأدرينالين ونورادرينالين يمكن إغلاقها، ويمكن منعها بواسطة الأدوية المغلقة لمستقبلات بيتا، مثل Propranolol .

ب ـ الأوعية الدموية وضغط الدم Blood vessels and Blood pressure

انقباض الأوعية الدموية في الجلد وفي الأغشية المخاطية. الأدرينالين في هذه الخاصية أقوى من نورادرينالين من ٢ ـ ١٠ مرات.

وفي المقابل، فإن هذه الأدوية توسع الأوعية الدموية الموجودة في العضلات الإرادية وتكون المحصلة النهائية لهذين التأثيرين المتناقضين، هو إقلال في المقاومة الطرفية للأوعية الدموية.

ولذلك بالرغم من أن الأدرينالين يرفع ضغط الدم عن طريق فعله على القلب، إلّا أنه في المقابل يقلل من ضغط الدم الانبساطي بتأثيره على الأوعية الدموية للعضلات الإرادية، ولذلك فهو غير مناسب للاستعمال في الصدمة الناتجة عن انخفاض ضغط الدم.

ملاحظة: عند إعطاء أدرينالين إلى الإنسان، يلاحظ ارتفاع في ضغط الدم الانقباضي، يتبعه انخفاض في الضغط، وذلك لأن الأدرينالين بجرعات معتدلة يثير كل من مستقبلات الفا وبيتا. ومستقبلات الفا تكون سائدة، وتأثيرها أسرع من بيتا. وأما مستقبلات بيتا، فمفعول آثارها أطول من آثار ألفا. ولذلك تظهر في البداية آثار إثارة مستقبلات الفا، ومن ثم عندما ينتهي مفعول إثارة هذه المستقبلات يكون قد بقي مفعول إثارة بيتا فقط، لأنها طويلة المفعول. تأثير الأدرينالين على مستقبلات الفا يمكن منعها أو إبطالها بواسطة قلويدات الأرجوت Ergot Alkaloids.

الأدرينالين ونورادرينالين يقللان من كمية الدم الواصل إلى الشريان الكلوي. كذلك الأدرينالين يزيد من كمية الدم الواصلة إلى الدماغ، وكذلك يزيد من استهلاك الدماغ للأكسجين.

على العضلات اللاإرادية Smooth Muscles

أ ـ القصبة الهوائية:

الأدرينالين موسع ومرخي قوي للقصبة الهوائية.

ب ـ الرحم:

رسم النساء غير الحوامل ينقبض بواسطة أدرينالين، ولكن في الشهر الأخير من الحمل، فإن الأدرينالين يسبب استرخاء الرحم.

ج ـ الجهاز الهضمي:

الأدرينالين والنورادرينالين يوسع ويرخي عضلات الجهاز الهضمي، ويقلل من معدل حركاتها، ولكن هذه التغييرات ليست دائمة.

د ـ عضلات مختلفة:

يؤدي إلى انقباض العضلات التي تنغرس فيها بصيلات الشعر، وكذلك يؤدي الأدرينالين إلى انقباض محفظة الطحال.

على العين Eye

إثارة الودي أو الأدرينالين يؤدي إلى اتساع حدقة العين، وذلك عن طريق انقباض عضلات العين الطولية. وللأدرينالين تأثير أقوى من النورادرينالين على العين.

على التنفس Respiration

بجانب كون الأدرينالين موسعاً للقصبة الهوائية، فهو منبه ضعيف لعملية التنفس.

على العمليات الاستقلابية Metabolic effects

الأدرينالين يزيد من نسبة السكر في الدم عن طريق زيادة أو تشجيع انحلال الجلايكوجين في الكبد، وكذلك الإقلال من استهلاك الجلوكوز بواسطة الخلايا والأنسجة الطرفية.

كذلك يزيد الأدرينالين من تركيز البوتاسيوم في الدم حال إعطاء الأدرينالين ولفترة قصيرة يتبع ذلك انخفاض تركيز البوتاسيوم ولفترة أطول في الدم.

كذلك يقلل الأدرينالين من إفراز الأنسولين.

على الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System

إنّ هذه الأدوية Catecholamines لا تخترق الغشاء الدموي الدماغي (BBB) Blood Brain Barrier ، ولذلك تأثيراته المركزية قليلة الأهمية.

على العضلات الإرادية Skeletal muscle

تساعد Catecholamines على انقباض العضلات الإرادية.

تأثيرات مختلفة Miscellaneous effects

يؤدي الأدرينالين إلى إنتاج لعاب وإفراز لعاب سميك ولزج.
يؤدي الأدرينالين إلى الإسراع في عملية تخثر الدم.

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution & Excretion

تتخرب هذه الأدوية في قنوات الجهاز الهضمي وفي الكبد، لذلك لا تعطى هذه الأدوية عن طريق الفم. يمكن أن يمتص كميات كبيرة مناسبة من Adrenaline و Isopropylarterenol على شكل بخاخات.

يستقلب الإدرينالين بواسطة أنظيمين، وهما:

أ ـ Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) وهـو موجـود خارج الخلية، ويحـول الأدرينـالين إلى Metanephrine ، وكـذلـك يحـول النـورادرينـالين إلى Normetanephrine

ب ـ Mono Amino Oxidase (MAO) وهو موجود داخل الميتوكوندريا للخلية العصبية الودية، وهو يؤكسد هذه الأدوية إلى Vanilyl Mandelic Acid (VMA) وتخرج هذه المادة مع البول.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ حقن الأدرينالين يسبب خفقان، وتشنجات.
٢ ـ زيادة ارتفاع الضغط ممكن أن يؤدي إلى نزيف.
٣ ـ عدم انتظام دقات القلب.
٤ ـ ألم الذبحة الصدرية لدى مرضى القلب.

الاستعمالات العلاجية Indication

أ ـ حالات الحساسية، الأدرينالين هو منقذ في الحساسية Life saving
ب ـ الربو.
ج ـ وقف القلب «السكتة القلبية» Cardiac arrest
د ـ لوقف النزيف من الشرايين وليس له مكان في حالات نزيف الأوردة.
هـ ـ لرفع ضغط الدم (Noradrenaline) في حالات الصدمة.

ايزوبروتيرنول Isoprepylarterenol, Isoproterenol (Isoprenaline)

مثير لمستقبلات بيتا، قوي، تصنيعي، يقلل من مقاومة الأوعية الدموية الطرفية، ويسبب انخفاض ضغط الدم الانبساطي. وبقية تأثيراته مشابه لتلك التي مع الأدرينالين.

يمتص هذا الدواء تحت اللسان، ويستقلب بواسطة أنظيم COMT .

دوبامين Dopamine (Intropin)

مثير ضعيف لمستقبلات الفا وبيتا، وعند الإنسان يسبب اتساع الأوعية الدموية الواصلة للمخ والكلى. يرفع ضغط الدم في الصدمة، ويقال إنه يسبب عدم انتظام في دقات القلب بنسبة أقل من بقية Catecholamines

ايفدرين Ephedrine

هو قلويد يستخرج من نبات من فصيلة Ephedra . وهذه الأعشاب كانت معروفة عند الصينيين منذ ٥٠٠٠ عام.

يثير الايفدرين كل من مستقبلات الفا وبيتا، ويؤدي إلى إفراز الأدرينالين من النهايات العصبية للجهاز الودي. وأهم تأثيراته الدوائية.

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

أ ـ على الجهاز القلبي الوعائي:

١ ـ يزيد من ضغط الدم عن طريق تضيق الأوعية الدموية الطرفية، وكذلك عن طريق زيادة النتاج القلبي Cardiac Output (CO)

٢ ـ زيادة قوة انقباض عضلة القلب.

٣ ـ أما تأثيره على معدل ضربات القلب فهو مختلف.

ب ـ على العضلات اللاإرادية Smooth Muscles

١ ـ يوسع عضلة القصبة الهوائية بقوة أقل من الأدرينالين، ولكن مفعوله على هذه العضلة يطول أكثر من الأدرينالين.

٢ ـ يرخي ويوسع عضلة الرحم.

٣ ـ يزيد من معدل عمل المثانة بكافة أجزائها.

ج ـ على الجهاز العصبي المركزي CNS

منبه للجهاز العصبي المركزي وبجرعات قليلة يمكن أن يسبب: عدم راحة، قلق، قلة نوم، تشنجات وزيادة تفكير. وكذلك يمكن أن يؤدي إلى الإدمان عن طريق شعور الانبساط (Euphoria) ، ولو أن هذه الظاهرة قليلة مع الايفدرين.

د ـ على العين Eye

يسبب الايفدرين اتساع حدقة العين.

هـ ـ على العمليات الاستقلابية Metabolic Reactions

يزيد الايفدرين من معدل العمليات الاستقلابية في الدماغ وفي الجسم، وبذلك يزيد من استهلاك الأكسجين.

أمفيتامين Amphetamine

له تركيب كيميائي مشابه لتركيب الايفدرين.

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

أ ـ على الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular System

١ ـ يزيد ويرفع كل من الضغط الانبساطي والانقباضي للدم.
٢ ـ لا يزيد من النتاج القلبي Cardiac Output (CO)
٣ ـ تأثيره على معدل ضربات القلب مختلف.

ب ـ على الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System

١ ـ منبه قوي للجهاز العصبي المركزي مشابه ل Caffein
٢ ـ يزيد من عمليات الدماغ الفكرية كما أنه يسبب شعور الانبساط Euphoria
٣ ـ يسبب إطالة مدة اليقظة عند الإنسان، ويحسن الأداء النفسي.
٤ ـ بجرعات أكثر من ٣٠ ملغم يزيد من معدل وعمق التنفس.
٥ ـ يسد شهية الإنسان على الأكل.

ج ـ على العضلات اللاإرادية Smooth muscles

١ ـ استرخاء عاصرة المثانة.

٢ ـ استرخاء عضلة القصبة الهوائية وذلك بجرعات كبيرة، ويمكن أن تكون سمية.

٣ ـ له بعض الخواص ضد التشنجات.

د ـ على العين Eye

موضعياً، يسبب اتساع حدقة العين.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ خفقان، عدم ارتياح، صداع، تشنجات، قلق، إضطراب، سلوك عنيف، أي عصبية في التعامل.

٢ ـ ظواهر نفسية وخاصة الشعور أو الميل للانتحار أو القتل.

٣ ـ جفاف الفم، قلة النوم، غثيان، قيء، مغص بطني عنيف، إسهال.

٤ ـ الموت يكون نتيجة للغيبوبة والتشنجات.

٥ ـ يسبب هذا الدواء إدماناً أو اعتياداً.

نيرامين Tyramine

يأتي التيرامين من تيروسين حسب المعادلة التالية: Tyramine $\xrightarrow[\text{Decarboxylase}]{\text{Tyrosine}}$ Tyrosine

وهذا الدواء موجود في كثير من الأغذية وخاصة الجبن، وبقية الأغذية المخمرة. وهو مقلد للودي، وآثاره الجانبية مشابهة تماماً لتلك التي مع Norepinephrine ، والتي هي مشابهة للأدرينالين.

يمكن منع الآثار الدوائية لهذا الدواء بواسطة بعض الأدوية مثل Reserpine يستقلب التيرامين بواسطة MAO . إن زيادة التيرامين يسبب نزيفاً في الدماغ.

اميبرامين (Tofranil) Imipramine

من الأدوية المضادة للاكتئاب، ثلاثية الحلقات.

الآثار الدوائية Pharmacological Actions

١ ـ مضاد للاكتئاب، مشابه لمثبطات MAO

٢ ـ يسبب النعاس ويثبط من REM أثناء النوم ويطيل من المرحلة الرابعة من نوم NREM .

٣ ـ صعوبة في التركيز.

٤ ـ له خواص مشابهة لشالات النظير الودي كما سنأتي على ذكرها لاحقاً.

٥ ـ يسبب انخفاض ضغط الدم.

الاستعمالات الدوائية Indications

١ ـ علاج الاكتئاب.

٢ ـ سلس البول الليلي بجرعة ١٠ ـ ٧٥ ملغم يومياً لمدة شهر.

كوكائين Cocaine

قلويد يستخرج من بنات شجرة Coca والذي يشابه الأتروبين في تركيبه الكيميائي.

تأثيراته الدوائية Pharmacological Actions

١ ـ له تأثير تخديري موضعي.

٢ ـ منبه للجهاز العصبي المركزي.

٣ ـ يوسع حدقة العين.

٤ ـ يرفع درجة حرارة الجسم.

٥ ـ زيادة السكر في الدم.

٦ ـ ارتفاع ضغط الدم.

٧ ـ يسبب شعور الانبساط أو النشوة Euphoria ، وممكن جداً أن يؤدي إلى الإدمان.

٨ ـ الميل إلى الانتحار مع مستعمليه.

٩ ـ الجرعات الكبيرة منه يمكن أن تؤدي إلى الموت عن طريق زيادة التشنجات، أو من الممكن أن يكون الموت ناتجاً عن فشل التنفس، أو خذلان القلب.

مثبطات الأعصاب الودية

Sympathetic Blocking Drugs

Sympotholytic agents

التـأثيرات الناتجة عن تنبيه الجهاز العصبي الردي يمكن أن نسيطر عليها أو نمنعهـا بواسـطة بعض إدوية التي تعمل في طرق مختلفة. ويمكن تصنيف هذه الأدوية حسب آلية فعلها إلى الأقسام التالية:

١ ـ أدوية تؤدي إلى الإقلال أو إلى الاختفاء Catecholamines من مختلف أنسجة الجسـم مثل Tetrabenazine, Reserpine

٢ ـ أدوية تتدخل في تكوين الناقلات العصبية سواء في الأعصـاب الودية أو في الغدة الكظرية مثل:

Alpha methyl para tyrosine, Alpha methyl dopa

٣ ـ أدوية تتدخل في انتقال السيلانات العصبية، وخاصة إغلاق ممرات انتقالها مثل Guanethidine

٤ ـ أدوية تغلق مستقبـلات الـودية من دون التـدخل في تكوين أو إفراز الناقلات العصبية مثل:

أ ـ مغلقات مستقبلات الفا Alpha Receptor Blocking Agents

ب ـ مغلقات مستقبلات بيتا Beta Receptors Blocking Agents

الفا مثيل دوبا Alpha Methyl Dopa (Aldomet)

بدأ استعمـال هذا الدواء كخافض للضغط منذ عام ١٩٦٠م، وهو فعال عن طريق الفم واستعماله أخذ في التزايد حتى الآن.

آلية الفعل Mechanism of Action

هناك عدة نظريات لآلية عمل هذا الدواء، وهي:

أ ـ يثبط من الأنظيم Dopa-decarboxylase الذي يساعد على تكوين النورادرينالين.
ب ـ إن هذا الدواء ونظراً لمشابهة ل Dopa ، يعمل كناقل كاذب للسيلانات العصبية.
ج ـ أمّا النظرية الحديثة فهي التي تفترض أن Alpha Methyl Dopa يعمل مركزياً.

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

انخفاض الضغط يظهر بعد ٣ ـ ٦ ساعات من الجرعة الفموية، ويكون مدى انخفاض ضغط الدم عند الشخص المريض بارتفاع ضغط الدم أكثر منه عند الرجل العادي. كذلك يقلل من معدل نبضات القلب.

لا يقلل من كمية الدم الواصلة إلى الكلية عبر الشريان الكلوي، أو كمية الترشيح الكبيبي.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution, Excretion

يمتص الدواء بسهولة بعد الجرعة الفموية، وأثره يظهر بعد ٣ ـ ٦ ساعات. يطرح الدواء عن طريق البول، ويمكن أن يتراكم الدواء في الجسم عند الأشخاص المصابون بالفشل الكلوي المزمن.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ تسبب النعاس، صداع وأرق، وتختفي هذه الأعراض عند وقف الدواء.
٢ ـ يقلل من الذكاء، يغير من النوم الطبيعي، ويزيد من إفراز الحليب عند النساء، ويمكن أن يسبب أيضاً اكتئاباً وأحلاماً مزعجة.

٣ ـ التحمل يظهر بسرعة مع هذا الدواء مما يسبب في زيادة الجرعة.
٤ ـ الإقلال من اطراح الصوديوم والماء.
٥ ـ تخمة وعسر هضم واحتقان الأنف.
٦ ـ فشل قذف الحيوانات المنوية عند الرجل.

غوانيثيدين (Ismelin) Guanithidine

يستعمل عادة هذا الدواء في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم الشديد والمتوسط.

آلية الفعل:

يغلق مرور الناقلات العصبية في الأعصاب الودية عن الطرق التالية:

أ ـ يثبط من إفراز النورأدرينالين في نهاية الأعصاب الودية.
ب ـ الإقلال من مخزون النورأدرينالين في نهاية الأعصاب الودية.
ج ـ إغلاق المستقبلات R2 للأدرينالين. وهذا ما يفسر تأثيراته المقلدة للودي التي تظهر مع هذا الدواء وتكون بشكل عابر ولمدة قصيرة.

الآثار الدوائية Pharmacological Actions

يؤخذ هذا الدواء فموياً، ولكن آثاره تظهر متأخرة، أي بعد حوالي ٤٨ ـ ٧٢ ساعة. ولكن انخفاض الضغط يستمر لمدة ٧ أيام أو أكثر، ويمكن أن يسبب انخفاض الضغط الوضعي Postural hypotension ، كذلك يقلل من معدل نبضات القلب.

بعد الحقن تظهر بعض علامات وآثار مقلدة للودي، وهذه قصيرة الأمد قبل أن تبدأ آثاره المثبطة للودي.

نظراً لكونه قليل الذوبان في الدهون، لا يستطيع أن يخترق الغشاء الدموي الدماغي Blood Brain Barrier (B.B.B.)

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excrertion

لا يمتص بالكامل من الجهاز الهضمي. حوالي ٣٦٪ من الجرعة تطرح مع البول خلال ٧٢ ساعة، والدواء يتراكم في الجسم، مما يسبب آثاراً جانبية.

الآثار الجانبية Adverse Reactions

١ ـ انخفاض الضغط الوضعي وخاصة في الصباح.
٢ ـ يقلل من كمية الدم الواصلة إلى الكلية عن طريق الشريان الكلوي، وكذلك كمية الدم في الترشيح الكبيبي.
٣ ـ احتقان في الأنف، غثيان، قيء.
٤ ـ فشل في قذف الحيوانات المنوية عند الرجل.
٥ ـ اكتئاب.

ريزيربين Reserpine

يعطى هذا الدواء بجرعة ١ ـ ٥ ملغم حقناً بالعضل، ويؤتي مفعوله، أي ينخفض ضغط الدم خلال ٢ ـ ٥ ساعات من الحقن. يمكن أن تعاد حقنة الريزيربين مرة أخرى عند اللزوم.

من الأعراض الجانبية لهذا الدواء: الإغماء، ونزيف في الجهاز الهضمي. ومع أن تأثيره يبدأ متأخراً بعد ٢ ـ ٥ ساعات، وهذا يؤدي إلى تراكم الدواء، ويمكن أن يسبب زيادة انخفاض ضغط الدم.

مثبطات مستقبلات ألفا

Alpha Receptors Blocking Agents

مثبـطات الجهاز الودي هي تلك التي تمنع التأثيرات الناتجة عن الأدرينالين والنـورأدرينـالين سواء كان من منتوج الخلايا العصبية أو الغدة الكظرية في داخل الجسـم، أو كان الأدرينالين والنورأدرينالين مقذوف من خارج الجسـم (Endogenous and Exogenous Adrenaline)

مثبطات مستقبلات ألفا:

هذه الأدوية فعـالـة جداً في تثبيط الأثـار النـاتجـة عن تنبيه مستقبـلات الفا للأدرينالين الخارجي Exogenous أكثر من فعاليتها في تثبيط الآثار الناتجة عن تنبيه مستقبلات الفا للأدرينالين الداخلي Endogenous Adrenaline

تصنيف مثبطات الفا Classification of Alpha Blockers

يمكن تصنيف هذه الأدوية حسب التركيب الكيميائي إلى:

أ ـ **Beta haloalkylamines** مثل: Phenoxybenzamine, Dibenamine

ب ـ **مشتقات ومركبات الايرغوت مثل:**

Hydergine, Dihydroergotamine, Ergotamine

ج ـ **مشتقات ايمادازولين مثل:** Phentolamine, Tolazoline

د ـ **متفرقات مثل:** Yohimbine, Piperoxan, Azapetine

Prazosin, Chlorpromazine

١ ـ فينوكسي بنزامين (Dibenzyline) Phenoxybenzamine

إن إغلاق المستقبلات الناتج عن هذا الدواء يستمر لفترة طويلة، ويمكن أن لا يتأثر في المراحل الأخيرة من العلاج بزيادة Catecholamines على المستقبلات، أي

تسبب هذه الأدوية إغلاقاً لنمستقبلات لا يتأثر بتركيز الكاتكول أمينات Irreversible blockade . ولهـذا المركب أيضاً خواص مغلقة لمستقبلات الهيستامين Histamine blockers .

الآثار الدوائية :

١ ـ انخفاض الضغط وخاصة لدى مرضى الضغط الذين يتأثرون أكثر من الأشخاص العاديين .

٢ ـ لا تقلل من آثار Catecholamines على القلب ، ولكنها تقلل من عدم انتظام دقات القلب الناتج عن مقلدات الودي . وهنا يجب التأكيد بأن هذا الدواء يستطيع أن يمنـع عدم انتظام دقات القلب الناتج عن مقلدات الودي ، ولكنه لا يستطيع التقليل منها إذا حدثت .

٣ ـ تضييق حدقة العين .

٤ ـ الحقن الـوريدي لهذا الدواء يؤدي إلى النوم والنعاس ، وبجرعات أكبر يؤدي إلى : قيء ، غثيان ، إسهال وتشنجات .

٥ ـ ليس له أي تأثير ملموس على حركة الجهاز الهضمي .

الامتصاص، التوزيع ، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

إذا أعطي فموياً، فإن امتصاصه قليل . يصل أعلى تركيز في الدم بعد ١ ـ ٢ ساعة من الحقن الوريدي ، ويستمر مفعوله لمدة ٣ ـ ٤ أيام .
ولكـون هذا الدواء محب للدهون فإنه يتراكم في دهون الجسم . يطرح عن طريق البول .

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ جفاف الفم والحلق ، خشونة الأغشية المخاطية للأنف .

٢ ـ يقلل من قوة قذف الحيوانات المنوية عند الرجل Ejaculation

٣ ـ خفقان القلب ودوار.

٤ ـ انخفاض الضغط الوضعي.

٢ ـ مشتقات ومركبات الايرغوت Natural and dihydrogenated Ergot Alkaloids

مركبات الايرغوت الطبيعية هي:

Ergocryptine, Ergocristine, Ergocomine, Ergosine, Ergotamine . وهناك مركب يسمى Ergotoxine وهو عبارة عن القلويدات التالية مجتمعة معاً:

. Ergocomine + Ergocristine + Ergocryptine

تستطيع هذه الأدوية أن تغلق مستقبلات الفا، ولمدة أقصر من الفينوكسي بنزامين، إلاّ أن Ergotamine أقل هذه الأدوية إغلاقاً لمستقبلات الفا.

بالإضافة إلى إغلاق مستقبلات الفا، فإن لهذه الأدوية تأثير منبه للعضلات اللاإرادية، وخاصة عضلة الرحم، حيث تؤدي هذه الأدوية إلى انقباض عضلة الرحم، وكذلك الأوعية الدموية المغذية لها. وهذه الخاصية قوية عند مركبات الايرغوت الطبيعية، وتقل عند مركباتها ثنائية الهيدروجين (Dihydrogenated) . إلاّ أن خاصية إغلاق مستقبلات الفا عند مركباتها ثنائية الهيدروجين أكثر من الطبيعية.

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

١ ـ ترفع ضغط الدم.
٢ ـ تقبض الأوعية الدموية القلبية.
} مشتقات الايرغوت الطبيعية

٣ ـ مركبات الايرغوت ثنائية الهيدروجين لها تأثير قليل جداً على الأوعية الدموية، وغالباً ما تؤدي إلى انخفاض ضغط الدم.

٤ ـ الإقلال من معدل ضربات القلب Brady Cardia

٥ ـ هذه الأدوية فعالة أكثر من بقية مثبطات مستقبلات الفا ضد عدم انتظام دقات القلب الناجم عن الأدرينالين.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution, Excretion

تمتص بصعوبة وقليلة الامتصاص عن طريق الفم. وقسم كبير من الجرعة عن طريق الحقن يتحطم في الجسم.

الآثار الجانبية Adverse Reactions

١ ـ غثيان، قيء.
٢ ـ تضييق حدقة العين.
٣ ـ انخفاض ضغط الدم الوضعي Postural Hypotension
٤ ـ تخدير عام، نمنمة في الأطراف، ويمكن أن تؤدي إلى الغانغرينا.

الفينتولامين (Regitine) Phentalamine

١ ـ إن هذا الدواء بالإضافة لآثار إغلاق مستقبلات الفا، فإنه يزيد من قوة انقباض عضلة القلب، وكذلك يزيد من عدد ضربات القلب Tachycardia
٢ ـ اتساع الأوعية الدموية الطرفية وخاصة الشرايين.
٣ ـ تزيد من حركة الجهاز الهضمي وخاصة الأمعاء، وكذلك زيادة إفرازات المعدة والأمعـاء، وكـذلـك إفرازات اللعاب، إفرازات الجهاز التنفسي، وكذلك من إفرازات البنكرياس.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص بسـرعة فائقة بعد الحقن الوريدي، ويطرح من دون تغيير عن طريق البول. أمّا امتصاصها عن طريق الجهاز الهضمي فهو قليل جداً.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ خفقان القلب، احمرار وبرودة الأطراف.
٢ ـ انخفاض الضغط الوضعي.
٣ ـ غثيان، قيء، إسهال، وألم في المعدة.

البرازوسين (Minipress) Prazosin

إن هذا الـدواء يوسـع الأوعية الدموية الطرفية بطريقتين: أولاهما عن طريق إغلاق مستقبلات الفا، وثانيهما عن طريق أثر مباشر على الأوعية الدموية الطرفية فترخيها. تمتد مدة مفعوله إلى حوالي ١٠ ساعات، ويستعمل لعلاج ارتفاع الضغط.

ويمكن أن يسبب: خفقـانـاً، أو ألمـاً مشـابهـاً للذبحة الصدرية، الاحتفاظ بالسوائل. يعطى بجرعة ١ ـ ٣ ملغم/يومياً على جرعات مختلفة. ومن المفضل أن نبتدىء الجرعة بمعدل ½ ملغم يومياً.

استعمالات مغلقات مستقبلات ألفا:

تستعمل مغلقات مستقبلات ألفا في الحالات التالية:

١ ـ أمراض ضيق الأوعية الدموية الطرفية.
٢ ـ علاج ارتفاع ضغط الدم.
٣ ـ علاج الصدمة.

مثبطات (مغلقات) مستقبلات بيتا

Beta Adrenergic Blocking Agents

مقدمة Introduction

هذه الأدوية تتشـابه في تركيبها الكيميائي، وهي تغلق نوعياً مستقبلات بيتا، وتمنع تأثيرات السيلانات العصبية الودية على مستقبلات بيتا. إلاّ أن التأثيرات التي تغلق هي تأثيرات مستقبلات بيتا١، وأمّا بيتا٢، فهي قليلة التأثير.

تصنيف مغلقات بيتا:

أ ـ مغلقات بيتا النوعية، مثل Sotalol, Timolol

ب ـ مغلقات بيتا لها خاصية تثبيت جدار الخلية، وكذلك لها خاصية داخلية مقلدة للودي مثل:

(Visken) Pindolol, Alprenolol, (Trasicar) Oxprenolol, (DCI) Dichloroisopraterenol

ج ـ مغلقات بيتا لها خاصية تثبيت جدار الخلية فقط مثل:

Inderal (Propranolol)

د ـ مغلقات بيتا لها تأثير نوعي على عضلة القلب مثل:

Practolol, Metoprolol, (Tenormin) Atenolol

هـ ـ مغلقات بيتا لها تأثير مثبط لمستقبلات ألفا أيضاً مثل: (Trandate) Labetalol

التأثيرات الدوائية Pharmacological Actions

على الجهاز القلبي الوعائي:

١ ـ ليس لهذه الأدوية تأثير على القلب السليم، ولكن بوجود نشاط زائد للودي فإنها تعمل التالي:

- تمنع الزيادة في معدل ضربات القلب.
- تمنع الزيادة في الناتج القلبي (CO).

} انخفاض الضغط

٢ ـ تقلل من سرعة توصيل نبضة القلب.

٣ ـ تقلل من متطلبات الأكسجين لعضلة القلب.

٤ ـ لها تأثير مشابه ل Quinidin ، حيث لها فعل مباشر ومثبط لخلايا عضلة القلب.

٥ ـ بالرغم من أن DCI و Pindolol تغلق آثار الأدرينالين على القلب، القصبة الهوائية وعلى العضلات الإرادية. ولكن في غياب الأدرينالين، وبقية أمينات الكاتاكول تزيد هذه الأدوية من معدل نبضات القلب، تخفض ضغط الدم، وتزيد من تركيز السكر في الدم.

على القصبة الهوائية:

تزيد من مقاومة المجاري الهوائية، وتسبب انقباض عضلات القصبة الهوائية،

ولذلك يمكن أن تكون هذه الأدوية خطيرة لمرضى الربو.

على الجهاز العصبي المركزي:

١ - البرونولول ذواب في الدهن، ويستطيع أن يخترق الغشاء الدموي الدماغي.
٢ - منوم وله آثار ضد التشنجات.
٣ - يغير المزاج، ولقد استعمل في علاج بعض الأمراض النفسية.

على العمليات الاستقلابية:

تغير من استقلاب الكاربوهيدرات واستقلاب الدهون.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excrertion

هذه الأدوية تمتص عن طريق الجهاز الهضمي، وتمتص بكفاءة عالية، ومعظم الجرعة تمتص عن طريق الجهاز الهضمي، إلّا أن البروبرانولول والمتوبرولول تستقلب بسرعة في الكبد، وتفشل الجرعة الأولى من هذين الدوائين من إيجاد تركيز فعال داخل الدم، لأن القسم الأعظم من الجرعة الفموية يستقلب بالكبد.

تطرح هذه الأدوية عن طريق البول.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ - انخفاض ضغط الدم المفاجيء.
٢ - بطء في معدل ضربات القلب.
٣ - خذلان القلب من أحد أهم الأعراض الجانبية لمغلقات بيتا.
٤ - انقباض القصبة الهوائية وضيق التنفس.
٥ - برودة الأطراف.
٦ - العجز الجنسي عند الرجال.

الاستعمالات العلاجية Indications

١ ـ الذبحة الصدرية .
٢ ـ عدم انتظام دقات القلب .
٣ ـ في حالات ارتفاع ضغط الدم .
٤ ـ يستعمل Propranolol ١٠ ملغم كمهدىء نفسي .

الأدوية المقلدة لنظير الودي

Parasympathomimetics

هي تلك الأدوية التي تؤدي إلى تأثيرات مشابهة للتأثيرات الناتجة عن تنبيه نهاية الأعصاب النظير ودية ، أي هي تلك الأدوية التي تنبه الخلايا المستقبلة للأعصاب النظير ودية .

تصنيف مقلدات النظير الودي Classification of Parasympathomimetics

أ ـ **Esters of choline** : Methacholine, Acetylcholine
Bethanechol, Carbachol

ب ـ مركبات تصنيعية أخرى : Futrethonium

ج ـ القلويدات المقلدة لنظير الودي : Arecholine, Muscarine, Pilocarpine

د ـ مثبطات أنظيم كولين استيريز : Neostigmen مركبات الفسفور العضوية .

كولين ايسترز Esters of Choline

Choline + Acetic acid —(Choline acytelase / Coenzyme A)→ Acetylcholine

Betamethylcholine + Acetic acid —(M. Cholineacylelase / Coenzyme A)→ Methacholine

Choline + Carbamic acid ——→ Carbachol

Beta Methylcholine + Carbamic acid ——→ Bethanechol

يوجـد أيضاً تأثيرات للقاعدة Choline مشابهة لتأثيرات الأستيل كولين، ولكن لكي نحصـل على نفس التـأثير وقـوتـه نحتاج إلى كميات كبيرة جداً من Choline لإعطاء نفس الأثر الناتج عن كمية قليلة من الأستيل كولين.

استيل كولين Acetylcholine

إذا أعـطي الأستيل كولين فمـوياً، فإنـه يتخـرب بواسـطة أنـزيمـات الجهاز الهضمي، ولذلك فإنه يعطى على شكل حقن وريدياً.

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

عند إعطاء الأستيل كولين وريدياً، فإنه يفشل في إعطاء كثير من تأثيراته، وهذا طبعاً يعزى إلى أنه يتخرب في الدم وعلى الخلايا المتؤثرة بواسطة أنظيم يسمى Pseudocholinesterase . ومن أهم التـأثيرات التي تحصل بعد الحقن الوريدي هو انخفاض مؤقت وقصير المفعول لضغط الدم.

ويمكن تقسيم تأثيرات الأستيل كولين الدوائية إلى التالي:

أ ـ التأثيرات المسكرنية Muscarinic actions

تظهـر هذه التـأثيرات على الأعضـاء التـالية: الغدد، العضلات اللاإرادية، القلب، والعين. والتأثيرات المسكرنية الناتجة عن إفراز الأستيل كولين في نهايات الأحبـال العصبية، أو النـاتجـة عن حقن الأستيل كولين من خارج الجسم يمكن إغلاقها ومنعها وتثبيطها بواسطة الاتروبين Atropine .

سميت هذه الآثار بالآثار المسكرنية لأنها مشابهة للآثار التي تظهر بعد إعطاء قلويد المشروم Muscarine .

١ ـ على الجهاز القلبي الوعائي.

١) القلب: تأثيرات الأستيل كولين على القلب تشابه تنبيه العصب التائه (Vagus) ، ويؤدي إلى :

- تثبيط عقدة S.A.Node
- يثبط من قوة انقباض القلب، وكذلك يقلل من معدل ضرباته، ويمكن أن يسبب وقف نشاط القلب.
- يمكن للأتروبين أن يمنع تلك التأثيرات، وبوجود الأتروبين يمكن للأستيل كولين أن ينبه القلب.

٢) الأوعية الدموية: ـ يمكن للأستيل كولين أن يوسع من الأوعية الدموية الجلدية، وكذلك الأوعية الدموية المغذية للأغشية المخاطية.

- كذلك يوسع الأوعية الدموية المغذية لعضلة القلب.
- نتيجة ذلك، فإن الأستيل كولين يخفض من ضغط الدم.

٢ ـ على العضلات اللاإرادية Smooth muscles

- يزيد من حركة الجهاز الهضمي وعضلاته مما يزيد من الحركة التموجية للأمعاء.
- يرخي العاصرات في الجهاز الهضمي والبولي.
- يقبض عضلة المثانة ويوسع عاصرة المثانة.
- يقبض عضلات الجهاز التنفسي وخاصة القصبة الهوائية.

٣ ـ الغدد وإفرازاتها Glands and Secretions

- يزيد من حركة وإفرازات الجهاز الهضمي، وخاصة إفرازات البنكرياس والأمعاء واللعاب.

- إفرازات العين، إفرازات الغدد المخاطية في الأنف.
- يزيد من إفرازات الجهاز التنفسي.
- يزيد من إفرازات العرق.

٤ ـ العين Eye

- إدخال الأستيل كولين على شكل قطرة داخل العين ليس له تأثير لأنه لا يمتص هناك، ولكن عند حقنه بالوريد، فإنه يسبب انقباض العضلات الدائرية للعين، مما يسبب ضيق في حدقة العين، مما يؤدي إلى استرخاء العضلات المعلقة لحدقة العين.

ب ـ التأثيرات النيكوتينية Nicotinic Actions

من المعروف أنّ إعطاء الأتروبين يثبط من الآثار المسكرنية، ولكن عند حقن جرعة كبيرة من الأستيل كولين بوجود الأتروبين. لا زالت تظهر بعض الآثار، وهذه الآثار مختلفة عن الآثار المسكرنية، ومشابهة للتأثيرات الناتجة بعد حقن قلويد النيكوتين، ولذلك سميت بالآثار النيكوتينية.

١ ـ على العقدة العصبية At the autonomic ganglia

- الأستيل كولين ينبه كل من الجهاز العصبي الودي ونظير الودي، ويؤدي إلى إفراز كل من النورأدرينالين من نهاية الأعصاب الودية (انقباض الأوعية الدموية الطرفية، وارتفاع ضغط الدم)، وكذلك إفراز الأستيل كولين من نهاية الأعصاب النظير الودية، ويؤدي إلى التأثيرات المسكرينة والتي يمكن إغلاقها بواسطة الأتروبين.
- جرعات كبيرة من الأستيل كولين تثير وتنبه الغدة الكظرية لإفراز كميات كبيرة من الأدرينالين الذي يساعد على ارتفاع ضغط الدم وطول مدته.

٢ ـ على العقدة العصبية الملامسة للخلية المتأثرة At the myoneural junction

ـ الجرعات الكبيرة من الأستيل كولين تنبه نهايات الأعصاب النظير الودية لإفراز الأستيل كولين في العقدة العصبية الملامسة للخلية المتأثرة، يمكن أن تسبب انقباض العضلات الإرادية.

ـ الكميات الكبيرة من الأستيل كولين على الخلية المتأثرة يؤدي إلى شلل العضلة، وذلك عن طريق إبقائها مشدودة أو منقبضة.

ج ـ تأثيرات مختلفة Mechanism of action

من أهم التأثيرات المثيرة للجدل للأستيل كولين هو تأثيره على الجهاز العصبي المركزي. لقد وجد أن هناك أعصاب نظير ودية في الدماغ والنخاع الشوكي، وكذلك وجد أيضاً أنظيم Cholineacetylase، وكذلك أنظيم Coholensterase في داخل الجهاز العصبي المركزي، ولكن الأستيل كولين المعطى من خارج الجسم لا يستطيع أن يخترق حاجز الدم الدماغي (Blood Brain Barrier)، وبالتالي، ليس لهذا الجزء من الأستيل كولين أي تأثيرات مركزية.

آلية الفعل Mechanism of action

لا يوجد دواء واحد يستطيع أن يغلق كل آثار الأستيل كولين، وهذا يفتح الاحتمالات بوجود أكثر من نوع من أنواع المستقبلات وهي:

أ ـ تلك المستقبلات التي تغلق بواسطة الأتروبين، وتنبيه هذه المستقبلات يؤدي إلى ظهور الآثار المسكرنية للأستيل كولين.

ب ـ تلك المستقبلات التي تغلق بواسطة Tetraethylammonium وتنبيه هذه المستقبلات يؤدي إلى ظهور الآثار على العقدة العصبية.

ج ـ تلك المستقبلات التي تغلق بواسطة D-tubocurarine وتنبيه هذه المستقبلات

يؤدي إلى ظهور الآثار على العضلات الإرادية.

الاستعمالات الدوائية:

نظراً لتأثيرات الأستيل كولين المؤقتة، ، فليس له أي استعمال دوائي معين، ولكن مقلداته وجدت مكاناً مميزاً في بعض الاستعمالات العلاجية.

الأعراض الجانبية لأستيرات الكولين

Adverse Reactions of Choline esters

- احمرار، إفراز اللعاب والعرق بكثرة، انخفاض معدل دقات القلب.
- انخفاض ضغط الدم، السكتة القلبية، عدم انتظام دقات القلب.
- انقباض القصبة الهوائية.

الاستعمالات الدوائية لأستيرات الكولين

Indications for Choline esters

- لعلاج زيادة عدد ضربات القلب.
- لعلاج خمول الأمعاء بعد العمليات الجراحية.
- لعلاج ارتفاع ضغط العين Glaucoma
- للدلالة على التسمم بالأتروبين أو البلادونا. إذا فشلت هذه الأدوية في إحداث احمرار تعرق أو إفراز اللعاب، فهذا يعني أن هناك تسمماً بالبلادونا أو الأتروبين.

موانع استعمال استيرات الكولين

Contraindications for Choline esters

- زيادة إفراز الغدة الدرقية.
- تسبب هذه الأدوية عدم انتظام في دقات القلب عند الأشخاص المصابين بزيادة إفراز الغدة الدرقية.

- الربو، حيث أن هذه الأدوية تضيق القصبات الهوائية .
- القرحة، تزيد هذه الأدوية من إفراز عصارات المعدة .
- الجلطة، لأنها تسبب انخفاض ضغط الدم .

بعض الأدوية المقلدة لنظير الودي

١ - بيثانيكول Bethanechol

يؤثر على المستقبلات المسكرنية على وجه الخصوص .

الاستعمالات :

يستعمل في المشاكل التي تصيب الجهاز البولي والجهاز الهضمي مثل :
أ - حصر البول الذي يلي العمليات الجراحية أو الولادة .
ب - وهن المثانة البولية .

الأعراض الجانبية :

- زيادة في إفراز الدموع والعرق .
- احمرار في الوجه، اضطرابات في القناة الهضمية، مغص بطني .
- اضطرابات في الرؤيا، صداع .

طرق الاستعمال :

Oral, S.C (لكن الامتصاص يكون غير منتظم) .

ملاحظة : لا يعطى أبداً I.V أو IM لأنه بهذه الطريقة ينبه المستقبلات المسكرينية بسرعة وفي كل مكان بالجسم .

٢ - Methacholine :

- ينبه المستقبلات المسكرنية، ولكن ليس له تأثير على المستقبلات النيكوتينية .

- مفعوله أقصر من مفعول Bethanechol
- استعماله محدود لأنّ الجرعة التي تنبه القناة الهضمية والبولية تؤدي إلى حدوث أعراض قلبية وعائية.
- يستعمل في أمراض العين.
- يعطى بالفم على الرغم من امتصاصه غير المنتظم، وتخربه الجزئي بعصارة المعدة. ويعطى أيضاً S.C

٣ - Carbachol

- له تأثير على المستقبلات المسكرنية والنيكوتينية، ولكن الأول أكثر.
- له تأثير قوي على المستقبلات المسكرنية إلاّ أن استعماله قليل لأنه ينبه العقد العصبية.
- تأثيرات الدوائيه تشبه تأثيرات الاستيل كولين.
- يستعمل على شكل قطرات عينية لعلاج الجلوكوما.

٤ - Pilocarpine

- نحصل عليه من أوراق بنات يدعى الجابوراندي.
- يستعمل على شكل أملاح HCL (وهو حساس للضوء)، وملح Nitrate (وهو أكثر ثباتاً من السابق).
- ينبه إفراز اللعاب والعرق بصورة ملحوظة.
- له نفس تأثير الاستيل كولين على الضوء والعضلات الملساء.
- على الجهاز القلبي الوعائي يؤدي إلى زيادة عدد ضربات القلب (Tachycardia)، ورفع ضغط الدم بسبب تأثيره على العقد العصبية الودية ولب الكظر.

الاستعمالات:

١ - العقار النموذجي لمختلف أنواع الجلوكوما.

٢ ـ في حالات جفاف الفم الشديدة.

الاستعمالات العامة لمقلدات نظير الودي المباشرة:

١ ـ اضطرابات القناة الهضمية والمجاري البولية مثل:

أ ـ حصر البول.

ب ـ وهن القناة الهضمية.

ج ـ لإعادة المقدرة الطبيعية على التبويل في المرضى الذين يعانون من حصر البول بعد الولادة أو العمليات الجراحية.

د ـ وهن القناة الهضمية الذي يلي العمليات الجراحية.

٢ ـ اضطرابات العين.

الأعراض الجانبية العامة لهذه الأدوية:

مغص حاد في القناة الهضمية، عرق كثير، صدمة، ألم في المثانة، إسهال، زيادة في إفراز اللعاب، صداع، تحسس.

مضادات الاستطباب لهذه الأدوية:

١ ـ مرض الوهن العضلي.

٢ ـ الربو القصبي.

٣ ـ فرط نشاط الغدة الدرقية.

٤ ـ القرحة المعدية وأمراض القناة الهضمية.

٥ ـ استداد المجاري البولية والهضمية الميكانيكي.

٦ ـ انخفاض ضغط الدم (تستخدم ولكن بحذر).

مقلدات نظير الودي غير المباشرة

Anti Choline Esterase

مثبطات الكولين استريز Choline Esterase Inhibitor

هذه الأدوية تطيل من مفعول الاستيل كولين مما يؤد ي إلى التأثيرات التالية :

أ ـ زيادة في انقباض العضلات المخططة .

ب ـ زيادة في نشاط الأعضاء والأنسجة التي تستقبل نظير ودي .

ج ـ زيادة الانتقال العصبي في العقد العصبية .

د ـ زيادة تأثير استيل كولين على الجهاز العصبي المركزي .

الاستعمالات :

١ ـ تشخيص وعلاج مرض الوهن العضلي .

٢ ـ علاج الجلوكوما .

٣ ـ وهن القناة الهضمية والبولية .

٤ ـ مبيدات حشرية .

٥ ـ أداة تشخيصية .

أقسام مثبطات الكولين استريز:

١ ـ مثبطات رجعية .

٢ ـ مثبطات غير رجعية (المركبات الفسفورية العضوية) .

مثبطات الكلوين استريز الرجعية Reversible Anti Choline Esterase Drugs

١ ـ Physostigmine

٢ ـ (Prostigmine) Neostigmine

٣ ـ Pyridostigmine

٤ ـ Edrophonium

التأثيرات الدوائية:

١ ـ **على المستقبلات المسكرنية:** يقلل عدد ضربات القلب، توسيع الأوعية الدموية، انخفاض ضغط الدم، ارتفاع درجة حرارة الجلد، زيادة الحركة في القناة الهضمية، تضيق القصبات، زيادة الإفرازات، وذلك بجرحات صغيرة.

٢ ـ **على العقد العصبية والتقاطع العصبي العضلي**

Ganalia & Neuromuscular junction

ـ انقباض العضلات المخططة.

ـ تنبيه العقد العصبية ويلي التنبيه تثبيط (غير مهمة طبياً)، وذلك بجرعات كبيرة.

٣ ـ **على الجهاز العصبي المركزي:**

ـ تنبيه يتبعه تثبيط.

ـ اضطرابات في النوم.

ـ رجفة، هلوسة.

ـ هبوط في التنفس (وعادة يحدث الموت نتيجة تثبيط عضلات التنفس ومركز التنفس) وذلك بجرعات كبيرة.

١ ـ **(Eserine) Physostigmine**

ـ نحصل عليه من فول كالابار، وهو أول مثبط محدد للكولين استريز.

ـ يمتص جيداً من القناة الهضمية ويعبر BBB الى الجهاز العصبي المركزي.

ـ العقار المثالي لعلاج التسمم بشالات نظير الودي مثل الاتروبين، وخاصة الآثار المركزية لهذه الأدوية.

ـ يمكن أن يستخدم بعض الأحيان لعلاج بعض أنواع الجلوكوما، ولا يستخدم في هذه الحالة لفترة زمنية طويلة لأنه يؤدي إلى حدوث أعراض جانبية على العين مثل تحسس والتهاب الملتحمة.

- كان يستخدم سابقاً لعلاج مرضى الوهن العضلي، ولكنه استبدل حالياً بدواء آخر يدعى Neostigmine

٢ - Neostigmine

- من مركبات الأمونيوم الرباعية N^+ ، لذلك امتصاصه غير منتظم من القناة الهضمية، ولا يصل إلى الجهاز العصبي المركزي.
- له تأثير على المستقبلات المسكرنية والنيكوتينية.
- له تأثير قوي كمضاض للكرار Anti-curare

ملاحظة: Curare عبارة عن مادة نباتية ترخي العضلات المخططة.

الاستعمالات:

١ - علاج وتشخيص مرض الوهن العضلي.
٢ - وهن القناة الهضمية والبولية الذي يتبع العمليات الجراحية.
٣ - يضيق حدقة العين.

٣ - Pyridostigmine

أ - الامتصاص من القناة الهضمية أفضل.
ب - أطول مفعولاً.
ج - الأعراض الجانبية أقل.

الاستعمال:

أكثر هذه المجموعة استخداماً لمرض الوهن العضلي (فموياً). يتوافر فيه أقراص مديدة التأثير Sustained Release tab.

٤ - Edrophonium

- مفعوله قصير ويبدأ بسرعة أكثر من Neostingmine . أعراضه الجانبية أقل وأكثر تأثيراً على التقاطع العصبي العضلي.
- يستخدم في علاج وتشخيص مرض الوهن العضلي.
- له تأثير قوي كمضاد للكرار (Anti - curare)

الاستعمالات العامة لمثبطات الكولين استريز:

١ - مرض الوهن العضلي: تشخيص Edrophonium neostigmine ، علاج Physostigmine, Pyridostigmine

(يمكن إعطاؤه بالزرق في الحالات الحادة) Neostigmine

٢ - في علاج الجلوكوما وغيرها من الاضطرابات العينية (لوحدها أو مع Pilocarpine)

٣ - اضطرابات القناة الهضمية والبولية مثل حصر البول.

مثبطات الكولين استريز غير الرجعية

Irreversible Anti Choline Esterase Drugs

المركبات الفسفورية العضوية (Organophosphate)

١ - Isoflurophate
٢ - Ecothiophate

يمكن استخدام هذه الأدوية في علاج الجلوكوما ولكنه يستخدم في الحالات التي لا تنفع فيها علاجات أخرى، ويمتازان بطول المفعول.

٣ - Parathion
٤ - Malathion

- قاتل للحشرات.
- أكثر أمانا للانسان من السابقة، لأن استقلابه سريع.

٥ ـ Taban, Sarin : غازات الحروب.

هذه الأدوية شديدة السمية، وتمتص عبر الجلد، تستخدم كقاتلة للحشرات، وغازات حروب.

التأثيرات الدوائية:

العامة: زيادة في اللعاب، التعرق، إسهال، انقباض العضلات المخططة، ارتباك ذهني، اضطرابات في التنفس يليها شلل لعضلات التنفس، ثم وفاة.

موضعياً: حسب طريقة الاستعمال:

- إذا كان الإعطاء بالإنشاق ← تضيق القصبات، زيادة الإفرازات.
- إذا كان الإعطاء بالفم ← غثيان، قيء، مغص.

الأعراض العصبية تظهر بعد ثلاثة أشهر عادة.

علاج التسمم بهذه الأدوية:

١ ـ إعطاء الاتروبين وهو شال لنظير الودي بجرعات كبيرة ومتعددة.
٢ ـ تنفس صناعي.
٣ ـ إعطاء Parlidoxime ، وهو دواء يعيد تنشيط الأنظيم.

الأدوية الشالة لنظير الودي

Parasympathalytics, Cholinergic Blocking Drugs

هناك أكثر من مجموعة من شالات النظير الودي، حيث وجد أن هناك أكثر من نوع من مستقبلات الاستيل كولين، وهذا يعني أن هناك أكثر من مجموعة دوائية تغلق هذه المستقبلات.

من أهم شالات النظير الودي هي الآتي ذكرها:

١ ـ قلويدات ست الحسن Belladona Alkaloids

يستخرج من نبات ست الحسن نوعان من القلويدات هما:

أ ـ الأتروبين Atropine ويسمى أيضاً dl-hyoscyyamine

ب ـ هيوسين Hyoscine ويسمى أيضاً Scopolamine

وهذان القلويدان ينتجان من:

Tropic acid + Tropine ⟶ Atropine

حامض عضوي   قاعدة عضوية معقدة التركيب

Tropic acid + Scopine ⟶ Scopolamine

آلية الفعل:

تغلق قلويدات ست الحسن التأثيرات المسكرنية للأستيل كولين المنتج في الأحبال العصبية وللأستيل كولين المحقون حقناً من خارج الجسم. لا تتدخل هذه الأدوية في إفراز الأستيل كولين من نهاية الأحبال العصبية. ويكون إغلاق هذه الأدوية لمستقبلات الأستيل كولين المسكرنية إغلاقاً تنافسياً يعتمد على تركيز كل منهما عند المستقبلات.

الأثر الدوائي Pharmacological actions

إن التأثير الدوائي لكل من الأتروبين والهيوسين متشابه تماماً وإلى حد كبير باستثناء الخلافات التالية:

- الأتروبين منبه للجهاز العصبي المركزي، بينما الهيوسين مثبط للجهاز العصبي المركزي.
- الهيوسين له تأثير قوي على العين، اللعاب، وإفرازات الجهاز التنفسي، وإفرازات العرق.

- الأتروبين له تأثير أقوى على القلب، الجهاز الهضمي، وعلى عضلة القصبة الهوائية.
- للأتروبين مفعول أطول من الهيوسين (سكوبولامين).

على الإفرازات:

أ - اللعاب: تقلل من إفراز اللعاب.
ب - إفرازات المعدة: تقلل هذه الأدوية من حجم وحموضة إفرازات المعدة، وكذلك يقلل الأتروبين من إفرازات المعدة الناتجة من إعطاء الكافئين، وكذلك يقلل من إفرازات Mucin وبقية أنظيمات المعدة.
ج - للأتروبين أثر قليل على إفرازات البنكرياس وإفرازات الأمعاء.
د - يقلل الأتروبين من إفرازات الأنف، الفم، البلعوم، ووالقصبة الهوائية.

على العضلات اللاإرادية Smooth muscle

- يقلل الأتروبين من حركة الأمعاء، ومن معدل حركتها وحركة الجهاز الهضمي بشكل عام.
- يؤثر الأتروبين تأثيراً قليلاً ضد مغص المرارة (الصفراء).
- كذلك يقلل الأتروبين من حركة الحالب الدودية.
- يوسع الأتروبين عضلة القصبة الهوائية.
- لا يوجد للأتروبين تأثير واضح على عضلة الرحم.
- يؤدي الأتروبين إلى توسيع حدقة العين.

على الجهاز القلبي Cardiovascular System

- يمكن للأتروبين أن يسبب إقلال في معدل ضربات القلب في البداية، وغالباً ما يتبع ذلك زيادة في معدل ضربات القلب.
- في جرعات دوائية يمنع الأتروبين توسيع الأوعية الدموية الطرفية، والتي يظهر بناءً على تنبيه نظير الودي.

على الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System

الأتروبين ليس له تأثير على الجهاز العصبي المركزي باستثناء أنه منبه ضعيف للجهاز العصبي المركزي.

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص الأتروبين من الجهاز الهضمي، وكذلك عن طريق الحقن الوريدية. الأتروبين يخترق غشاء المشيمة، وكذلك يفرز في الحليب واللعاب.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ عدم التحمل يظهر على شكل التهاب جلدي، طفح جلدي.
٢ ـ تسمم البلادونا الحاد Acute Belladona poisoning : تظهر أعراض هذه السميّة على شكل أعراض ناتجة عن إغلاق الآثار المسكرنية مثل: جفاف الفم، صعوبة في البلع، عطش شديد، زيادة في دقات القلب، خفقان القلب، احمرار، ارتفاع درجة الحرارة نتيجة تثبيط العرق، توسيع حدقة العين، انحباس البول.
يمكن تشخيص هذا التسمم بوضع نقطة من بول المريض في عين القط، فإذا حصل اتساع في حدقة العين يعني هذا أن سبب التسمم هو الأتروبين.

الاستعمالات الدوائية Indications

أ ـ كمضاد للمغص ـ مغص الجهاز الهضمي ـ وكذلك كمادة مساعدة في علاج القرحة.
ب ـ لتوسيع حدقة العين.
ج ـ يستعمل كعلاج مسبق قبل التخدير العام.
د ـ يستعمل كترياق للتسمم في المعادن الفسفورية العضوية.
هـ ـ في متلازمة الباركنسون.

و- يستعمل الهيوسين في علاج دوار البحر أو دوار السفر.

ز - يستعمل الهيوسين كمنوم.

٢ - بدائل الأتروبين التصنيعية والشبه تصنيعية

Synthetic and Semisynthetic Atropine Substitutes

أ - **البدائل التي تستعمل للعين، مثل:** Cyclopentolate, Eucatropine, Homatropine

Homatropine : يستعمل في العين ١ - ٢٪ كسائل، ويستمر مفعوله من ١ - ٣ أيام.

ب - **بدائل تستعمل كمضادات المغص، مثل:** Atropine methonitrate

Propantheline (Probonthine), Methantheline (Banthine), Methscopolamine Bromide

(Antrenyl) Oxyphenonium

Propantheline (Propanthine) : يشابه الـ Methantheline وله آثار إغلاق المسكرنية أكثر من Methantheline يستعمل بالقرحة للتخفيف من الألم، وكذلك يستعمل لعلاج الإسهال.

شالات العقد العصبية Ganglion Blockers

بنتولينيوم	Pentolinium
ميكاميل أمين	Mecamylamine
ترامیثافان	Trimethaphan

إن هذه الأدوية تغلق مستقبلات الودي ونظير الودي في العقد العصبية، وبالتالي تمنع مرور السيلانات العصبية عبر العقد العصبية، وبالتالي تمنع مرور النورأدرينالين، وهذا يؤدي إلى الإقلال من إفراز النورأدرينالين في النهايات العصبية.

ويكون ناتج هذه الآثار هو الإقلال من الناتج القلبي عن طريق تقليل الدم في الوريد الذي يصب في القلب.

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution & Excretion

هذه الأدوية قليلة الامتصاص من الجهاز الهضمي، لذلك تستعمل حَقْناً. بعد الامتصاص لا تستطيع هذه الأدوية أن تخترق الحاجز الدموي الدماغي. من الأدوية سابقة الذكر فقط ميكاميل أمين يستطيع أن يخترق الحاجز الدموي الدماغي.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

أ ـ مصاعب في الرؤيا، جفاف في الفم، إمساك ← كل هذه المشاكل ناتجة عن إغلاق النظير الودي.

ب ـ مشاكل ناتجة عن إغلاق الودي: العقم عند الرجال، التهاب الرئتين.

ج ـ آثار مركزية: يمكن أن تسبب اضطراباً نفسياً، ارتعاشاً، اكتئاباً.

الوحدة الثالثة

الأدوية المؤثرة على الجهاز القلبي الوعائي

Drugs Acting on the Cardiovascular System

الأدوية المؤثرة على الجهاز القلبي الوعائي

Drugs Acting on the Cardiovascular System

الأدوية الخافضة للضغط Antihypertensive Drugs

مقدمة :

من الممكن تعريف ضغط الدم بأنه الضغط الناتج بسبب الدم على ١ ملم من جدران الأوعية الدموية. وهناك قراءتان لضغط الدم : أولاهما للضغط الانقباضي، وثانيهما للضغط الانبساطي.

الضغط الانقباضي Systolic pressure

هو الضغط الناتج عن انقباض عضلات البطين من القلب (أكبر قوة ضغط على ١ ملم من جدران الأوعية الدموية نتيجة انقباض عضلات القلب).

الضغط الانبساطي Diastolic pressure

هو أقل ضغط أو أقل قوة واقعة على ١ ملم من جدران الأوعية الدموية أثناء انبساط عضلات القلب.

الأرقام الطبيعية :

- إن الضغط الانقباضي الطبيعي هو ١٢٠ ملم زئبق ويتراوح من (٩٠ ـ ١٢٠) ملم/زئبق.
- إن الضغط الانبساطي الطبيعي هو ٨٠ ملم زئبق ويتراوح من (٦٠ ـ ٨٠) ملم/زئبق.

العوامل التي تؤثر على ضغط الدم:

أ ـ **العمـر**: يرتفع ضغط الدم الانقباضي تدريجياً مع نمو الطفل ليصل إلى ١٠٠ ملم/زئبق عند عمر ١٢ عاماً، ويصل إلى الرقم الطبيعي ١٢٠ ملم/زئبق عند عمـر ١٧ عامـاً. بعد عمر ٢٥ عاماً يبدأ الضغط الانقباضي بالارتفاع بمقدار ½ درجة كل عام.

ب ـ **الليل والنهار**: يكون ضغط الدم أقل ما يمكن في الصباح الباكر وأعلى ما يمكن وقت الظهيرة.

ج ـ **الهضم**: يرتفع ضغط الدم قليلاً بعد الأكل.

د ـ **العواطف**: العواطف الجياشة سواء الفرح أو الزعل برفع ضغط الدم.

هـ ـ **التمارين**: من الممكن للتمارين الرياضية أن ترفع الضغط الانقباضي إلى ١٨٠ ـ ٢٠٠ ملم/زئبق.

و ـ **النوم**: قد يهبط ضغط الدم الانقباضي بمقدار ١٥ ـ ٣٠ درجة أثناء النوم.

ز ـ **الوضع**: الضغط الانبسـاطي أعلى في وضع الإنسان الواقف عنه أثناء الجلوس. وأقل ما يمكن أثناء النوم. أما بالنسبة للضغط الانقباضي فإنه لا يتأثر بالوضع.

ارتفاع ضغط الدم Hypertension

حسب تعـريف منظمة الصحة العالمية، فإن الشخص يعتبر عنده ضغط إذا وصل ضغطه الانقباض ١٥٠ أو أكثر، وضغطه الانبساطي ٩٥ أو أكثر. ويجب أن نضع العمر بعين الاعتبار. ولكن من المتعارف عليه أن زيادة ضغط الدم الانبساطي عن ١٠٠ يقتضي البحث والتدقيق، ويقتضي استعمال الأدوية لمعالجة هذا الارتفاع.

إذا ترك الارتفاع في ضغط الدم من دون معالجة، فإن ذلك قد يسبب مشاكل كثيرة مثـل: خراب الكلى، مصـاعب في الأوعية الدموية الطرفية مثل السكري، مشاكل على القلب، وكذلك تقلل من عمر الإنسان.

أنواع ضغط الدم Types of Hypertension

هناك نوعان من ارتفاع ضغط الدم هما:

أ ـ ارتفـاع ضغط الـدم الأولي، الـلاسببي (الأسـاسي) Primary (Essential) Hypertension: وهو حالة ارتفاع ضغط الدم عن المعدل الطبيعي من دون أن يكون هناك سبب ظاهري عضوي معروف ومعين، أو مرض فيزيولوجي معروف مسبباً لارتفاع ضغط الدم. وهذا النوع هو السائد والمنتشر بين الناس، حيث إن الأدوية المعروفة تعالج هذا النوع من ارتفاع ضغط الدم.

ب ـ ارتفاع ضغط الدم السببي (الثانوي) Secondary Hypertension وهو حالة ارتفاع ضغط الـدم الـذي يكون نتيجة سبب أو مرض عضوي معروف وظاهر مثل: الفشل الكلوي، مشاكل غددية، مشاكل الأوعية الدموية وغيرها.

العوامل التي تساعد على ارتفاع ضغط الدم Risk Factors

أ ـ عوامل وراثية:

١ ـ تاريخ المرض في العائلة.
٢ ـ كبر العمر.
٣ ـ الجنس.
٤ ـ الأماكن الجغرافية.

ب ـ عوامل ثانوية:

١ ـ السمنة.
٢ ـ الضغط النفسي والاكتئاب.
٣ ـ قلة التمارين.
٤ ـ زيادة الزيوت ثلاثية الجلسرين في الجسم Triglycerides

ج ـ عوامل أساسية:

١ ـ زيادة الكوليسترول.
٢ ـ التدخين.
٣ ـ السكري.

تعمل الأدوية الخافضة للضغط على:

أ ـ تعمل أدوية الضغط على التقليل من الناتج القلبي Cardiac Out Put بآليات عمل مختلفة.

ب ـ تعمل أدوية الضغط على التقليل من مقاومة الأوعية الدموية الطرفية عن طريق توسيع أوعية الدم الطرفية.

تعمل أدوية الضغط بإحدى هاتين الآليتين أو كلتاهما معاً.

مواصفات خافض الضغط المثالي:

أ ـ يجب أن يؤدي إلى انخفاض ملموس في كل من الضغط الانبساطي والانقباضي، وفي كل من الوضعين: الوضع النائم والوضع القائم.

ب ـ يجب أن يكون مفعوله سريعاً.

ج ـ يجب أن يكون له مفعول طويل.

د ـ يجب أن لا تؤدي كثرة استعماله على التعود.

هـ ـ يجب أن لا يقلل من كمية الدم التي تصل إلى الأعضاء المهمة في الجسم مثل: الدماغ، الكلية، القلب.

و ـ يجب أن يكون خالياً من الأضرار بقدر الإمكان.

ز ـ يجب أن يكون متنافراً مع بقية أدوية الضغط.

تصنيف خافضات الضغط

Classification of Antihypertensives

١ ـ أدوية تستعمل مركزياً **Centrally acting**

مثل: Alpha methyl dopa, Clonidine

٢ ـ أدوية شالة للعقد **Granglion Blocking drugs**

أ ـ مركبات الأمونيوم رباعية التكافؤ: Chlorisondamine, Pentolinium, Hexamethonium

ب ـ أمينات ثنائية Mecamylamine

ج ـ أمينات ثلاثية Trimethaphan, Pempidine

٣ ـ أدوية تعمل على النهاية العصبية للودي:

Drugs acting on Postganglionic Sympathetic Nerve Endings

أ ـ مغلقات الأعصاب الودية مثل:

Bethanidine, Guanithidine

Bretylium, Debrisoquine

ب ـ خافضات تركيز امينات الكاتاكول Reserpine

٤ ـ أدوية تعمل على مستقبلات الودي

Adrenergic Receptors Blocking Drugs

أ ـ مغلقات مستقبلات الفا Phenoxybenzamine, Phentolamine

ب ـ مغلقات مستقبلات بيتا Propranolal, Atenolol

٥ ـ أدوية توسع الأوعية الدموية الطرفية:

أ ـ مسوعات الشرايين Minoxidil, Diazoxide, Hydrallazine

ب ـ موسعات الشرايين والأوردة Prazosin, Sodium Nitroprusside

٦ ـ أدوية تنبه مستقبلات البارو، **Veratrum**

مثل: Baro receptors stimulants

٧ ـ أدوية تعمل على محور الانجيوتنسين

Drugs acting on Renin-Angiotensin-Aldosteyone axis

أ ـ مغلقات إفراز الرنين، مغلقات مستقبلات بيتا.

ب ـ مغلقات تحويل انجيوتنسين إلى انجيوتنسين II بواسطة تثبيط الأنظيم المعين (ACE) مثل Enalapril, Captopril

ج ـ أدوية تغلق انجيوتيسين II على الأوعية الدموية مثل Saralasin

٨ ـ مدرات البول Oral diuretics ، مثل: Spironolactone, Thiazides

٩ ـ متفرقات Miscellaneous ، مثل: مثبطات MAO ، مثل Pargyline

١ ـ مدرات البول Diuretics

قليل من الأدوية التي تزيد من كمية الترشيح الكبيبي، ومعظم هذه الأدوية تتدخل في إعادة امتصاص الصوديوم من النفرون.

تصنيف مدرات البول Classification of diuretics

يمكن تصنيف مدرات البول إلى الأقسام التالية:

١ ـ مدرات البول الضعيفة Weak diuretics

أ ـ مدرات البول الأسموزية مثل: Electralytes كأملاح الصوديوم والبوتاسيوم، Nonelectrolytes مثل المانيتول، سكروز، يريا، جلسرول.

ب ـ أملاح محمضة مثل: Arginine Hcl, Ammonium Chloride

ج ـ مشتقات الزانثين Xanthine derivatives ، مثل: Aminophylline, Theophyline

د ـ مثبطات Carbonic anhydrase ، مثل: Thiazides, Acetazolamide

٢ ـ مدرات البول القوية Moderately Potent diuretics

أ ـ مركبات بنزوثيادیازین Benzothiadizine Compounds ، مثل:

Clopamide, Chloroxolone, Chlorthalidone, Thiazides

هذه الأدوية لها مفعول سريع نوعاً ما ويؤدي إلى اطراح ٥ ـ ١٠٪ من Nacl الذي دخل إلى النفرون، ويستمر مفعوله من ٨ ـ ٧٢ ساعة.

٣ ـ مدرات البول فائقة القوة Very Potent diuretics :

أ ـ مركبات الزئبق العضوية مثل: Thiomerin, Mersalyl

ب ـ فيروساميد Furosemide   ج ـ ميفروسايد Mefruside

د ـ Bumetamide   هـ ـ Ethacrynic acid

من ب ـ هـ تسمى هذه الأدوية Loop diuretics لأنها تعمل بشكل رئيسي على لوب هنلي .

٤ ـ مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم Potassium Sparing diuretics

مثل : Spironolactone, Amiloride, Triameterene

مركبات الثيازيد Thiazide Compounds

لقد وجد Chlorthiazide بأنه مثبط لأنظيم Carbonic anhydrase . ولقد لوحظ أيضاً أنّ هذا الدواء له خاصية إدرار البول بجرعات لا تكفي لتثبيط الأنظيم سابق الذكر.

التأثيرات الدوائية Pharmacological actions

أ ـ على الكلية والالكترولايت:

- تمنع هذه الأدوية إعادة امتصاص الصوديوم والكلوريد .
- لا تؤثر على معدل الفلترة الكبيبي .
- تؤدي إلى اطراح البوتاسيوم والبايكربونات من الجسم .
- يمكن أن تؤدي إلى نقص الصوديوم في الجسم Hypoatremia ، نقص البوتاسيوم في الجسم Hypokalemia ، نقص الكلوريد في الجسم مما يؤدي إلى قلونة الأجهزة Hypochloremic alkalosis

ب ـ على الضغط Hypotensive action

تخفض مركبات الثيزايد من ضغط الدم عن طريق اطراح الصوديوم من الجسم ، وكذلك عن طريق تأثيرها المباشر على الأوعية الدموية .

ج ـ على العمليات الاستقلابية Metabolic actions

ـ الاستعمال المزمن لمركبات الثيازيد يمكن أن يؤدي إلى زيادة نسبة السكر في الدم Hyperglycemia ، وكذلك ظهور الجلوكوز في البول Glycosuria . ولذلك يمكن لهذه الأدوية أن تؤدي إلى استنتاجات خاطئة بالنسبة لمرضى السكري.

ـ كذلك تقلل مركبات الثيازيد من اطراح حامض اليوريك.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

تمتص هذه الأدوية جيداً من الجهاز الهضمي ، ويظهر تأثيرها بعد ساعة تقريباً. تتركز بالكلية وتطرح عن طريق البول.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

- نقص البوتاسيوم في الجسم Hypokalemia
- نقص الكلوريد في الجسم وقلونة البول.
- زيادة السكر في الدم Hyperglycomia .

بعض أفراد مركبات الثيازيد:

- Chlorthiazide
- Hydroflumethizide
- (Navidrex) Cyclopenthiazide
- Trichlormethiazide
- (Hygreton) Chlorthalidone
- Metolazone
- (Exidrex) Hydrochlorthiazide
- Benzthiazide
- Bendroflumethiazide
- Polythiazide
- Quinethazone

٢ ـ موسعات الأوعية الدموية Vasodilators

بما أن ارتفاع ضغط الدم مقرون بزيادة مقاومة الأوعية الدموية الطرفية، فإن موسعات الأوعية الدموية الطرفية يفترض بأن يكون لها دور رئيسي في تخفيض ضغط الدم. وتعمل هذه الأدوية بالتقليل من مقاومة الأوعية الدموية الطرفية عن طريق توسيع تلك الأوعية. وينتج عن اتساع الأوعية الدموية الطرفية زيادة في معدل نبضات القلب، وزيادة في النتاج القلبي مما يؤدي إلى خفقان القلب، وهذه من الأعراض الجانبية المهمة التي تسببها موسعات الأوعية الدموية. ومن الأمثلة على موسعات الأوعية الدموية هي:

هايدرالزين (Apresoline) Hydralazine

إن لهذا الدواء تأثيراً مباشراً على الأوعية الدموية. ومن أعراضه: زيادة ضربات القلب Tachycardia ، ويمكن التخفيف من هذه الأعراض بإضافة أحد مثبطات مستقبلات بيتا مع هذا الدواء مما يساعد على اختفاء الأعراض السابقة الذكر، ويحسن من التأثير الخافض للضغط.

يؤدي هذا الدواء أيضاً إلى الاحتفاظ بالماء والأملاح في الجسم، لذلك يفضل استعمال مدر بولي مع هذا الدواء.

ومن أهم أعراضه الجانبية:

- متلازمة لوبس Lupus Syndrom : عبارة عن حرارة، طفح جلدي، ألم مفاصل، وعادة ما تختفي هذه الآثار عند وقف هذا الدواء.
- ارتعاش الأطراف، والذي غالباً ما يكون بسبب نقص Vit B6 ، ويمكن إصلاح ذلك بإضافة Vit B6 مع الدواء.

الدايزوكسيد (Eudemin) Diazoxide

لهذا الدواء تأثير مباشر على عضلة الشرايين، وهذه الآثار تؤدي إلى زيادة السيال

العصبي الـودي بآثاره، مما يتسبب في Tachycardia وزيادة النتاج القلبي. يعطى بالوريد في الحالات الطارئة، ويؤدي إلى انخفاض الضغط خلال ٣ ـ ٥ دقائق.

من آثاره الجانبية هي الاحتفاظ في الأملاح والماء في الجسم، وكذلك زيادة نسبة السكر في الدم عن طريق تثبيط إفراز الأنسولين.

نيتروبروسيد الصوديوم (Nepride) Sodium Nitroprusside

أيضاً لهذا الدواء تأثير مباشر على عضلة الشرايين، ويستعمل بالوريد للحالات الطارئة. يصل سريعاً جداً وقوي جداً. ومن أهم آثاره الجانبية: انخفاض الدم، النعاس، شد عضلي وآلام في البطن. الاستعمال المزمن لهذا الدواء يسبب زيادة الثيوسيانات في الجسم Thiocyanates ، وكذلك نقص Vit B12 .

مينوكسيديل (Hairgrow) Minoxidil

إن هذا الدواء موسع قوي جداً للشرايين ومباشر أيضاً. ويؤدي إلى زيادة كبيرة في عدد ضربـات القلب والنتـاج القلبي. يمتص جيداً من الجهـاز الهضمي، ويستعمل فموياً على جرعة أو جرعتين يومياً.

يستعمـل بشكـل خاص في الحالات الطارئة جداً، وحالات ارتفاع الضغط الصعبة التي لم تستجب للعلاجات الأخرى.

من أهم أعـراضـه الجـانبية هو الاحتفاظ بالسوائل في الجسم، وكذلك نمو الشعر. ولقد استغلت الشركات هذه الخاصية وخاصة «دار الدواء»، وأنتجت غسولاً من هذا الدواء للاستعمال على فروة الرأس لعلاج سقوط الشعر ولعلاج الصلع تحت اسم (Hair grow) .

٣ ـ مثبطات مستقبلات الفا Alpha Receptor Blocking Agents

٤ ـ مثبطات مستقبلات بيتا Beta Receptor Blocking Agents

٥ ـ مثبطات الأعصاب الودية Adrenergic Blocking Agents

٦ ـ شالات العقد Ganglion Blocking Agents

ولقد تم بحث هذه الأدوية سابقاً.

٧ ـ الأدوية ذات الأثر المركزي Centrally Acting Drugs

أ ـ الفا ميثيل دوبا (تم بحثه بالتفصيل سابقاً) Alpha methyl dopa (Aldomet)

ب ـ كلونيدين (Catpress) Clonidine

آلية عمل هذا الدواء مشابهة لآلية عمل الفا ميثيل دوبا، حيث يؤثر مركزياً: يؤدي إلى زيادة السيلانات العصبية الودية، يقلل من عدد ضربات القلب، وكذلك من ضغط الدم، ويكون ذلك مصحوباً بقلة الناتج القلبي، وكذلك يقلل هذا الدواء من إفراز الرنين.

هذا الدواء قوي التأير، وغالباً ما يبدأ بجرعة صغيرة من ٠١ ـ ٠٥ ملغم كل ٨ ساعات، ويمكن زيادة الجرعة تدريجياً حتى يتم السيطرة على الضغط، أو حتى ظهور الأعراض الجانبية.

من أعراضه الجانبية: جفاف الفم، إمساك، نعاس، اكتئاب.

لا يسبب هذا الدواء انخفاض ضغط الدم الوضعي، ويجب مراعاة عدم وقف العلاج فجأة لأن ذلك من الممكن أن يسبب ارتفاع الضغط العكسي. لذلك يجب وقف الدواء بالتدريج.

٨ ـ مضادات الكالسيوم Calcium Antagonists

لقـد لوحظ أن ارتفاع ضغط الدم يؤدي إلى تثبيط انتقال الصوديوم عبر غشاء الخلية، وبالذات يخرب من تبادل الصوديوم والبوتاسيوم مما يؤدي إلى ارتفاع نسبة الصوديوم داخل الخلية، وهذا بدوره يؤدي إلى ارتفاع نسبة الكالسيوم داخل الخلية أيضاً مما يساعد على إبقاء الخلية في وضع منقبض مما يساعد على زيادة الضغط، أو على إبقاء الضغط مرتفعاً.

Phases of action potential

Phase 4

الحالة الطبيعية للخلية .

Phase 5

دخول كثيف للصوديوم ، ودخول قليل للكالسيوم
إلى داخل الخلية عن طريق الممرات السريعة .

Phase 1

خروج البوتاسيوم من الخلية .

Phase 2

دخول كثيف للكالسيوم ، ودخول مزيد من الصوديوم
إلى داخل الخلية عن طريق الممرات البطيئة .

Phase 3

خروج مزيد من البوتاسيوم من الخلية .

Phase 4

عودة الخلية إلى وضعها الطبيعي .

أ

الحالة الطبيعية وهي أن Trophin هو
المسؤول عن وجود Myosin, Actin بعيدين عن بعض .

ب

دخول ايونات الكالسيوم يثبط من فاعلية Trophin
وبذلك تضعف الروابط بين Actin و Myosin مما
يؤدي إلى قربهما من بعض وانقباض الخلية .

جـ

خروج ايونات الكالسيوم من الخلية يعيد النشاط
Trophin وتؤدي إلى إبعاد Actin و Myosin عن
بعضهما، ويؤدي إلى استرخاء الخلية .

تعمل مضادات الكالسيوم على إغلاق ممرات الكالسيوم، وباتالي تمنع الكالسيوم من الدخول إلى الخلية، وهذا يؤدي إلى استرخاء الخلية، أي توسيع الأوعية الدموية. من هذه الأدوية:

أ ـ نيفيديبين Nifedipine (Adalat) (Nifecord)

موسع للأوعية الدموية الطرفية، قوي جداً وأقوى أفراد هذه المجموعة توسيعاً للأوعية الدموية، وله تأثير سلبي على عضلة القلب حيث يقلل من معدل ضربات القلب. ومن أعراضه الجانبية: انخفاض الضغط، الصداع، والاحمرار، ويمكن أن يسبب رد فعل على معدل ضربات القلب ويزيدها مما يسبب Tachycardia

ب ـ فيراباميل Verapamil (Isoptin)

إن قدرة هذا الدواء على توسيع الأوعية الدموية أقل من Nifedipine إلاّ أنّ تأثيره السلبي على القلب أكثر من Nifedipine ، حيث يقلل من ضربات القلب معدلها وقوتها أيضاً. وكذلك ممكن أن يؤدي إلى زيادة إخراج الصوديوم من الجسم Hyponatremia ، ويمكن أن يسبب Bradycardia ، ويجب أخذه بحذر مع مثبطات بيتا.

ج ـ ديلتيازيم Diltiazem (Dilzem)

أيضاً قدرة هذا الدواء على توسيع الأوعية الدموية أقل من Nifedipine ، وله تأثير سلبي قوي على القلب، وآثاره الأخرى مشابهة ل Verapamil ، وأيضاً يجب إعطاؤه بحذر مع مثبطات بيتا.

د ـ اسراديبين Isradipine (Lomir)

٩ ـ مضادات محور الأنجيوتنسين Renin-Angiotensin-aldosterone axis Blockers

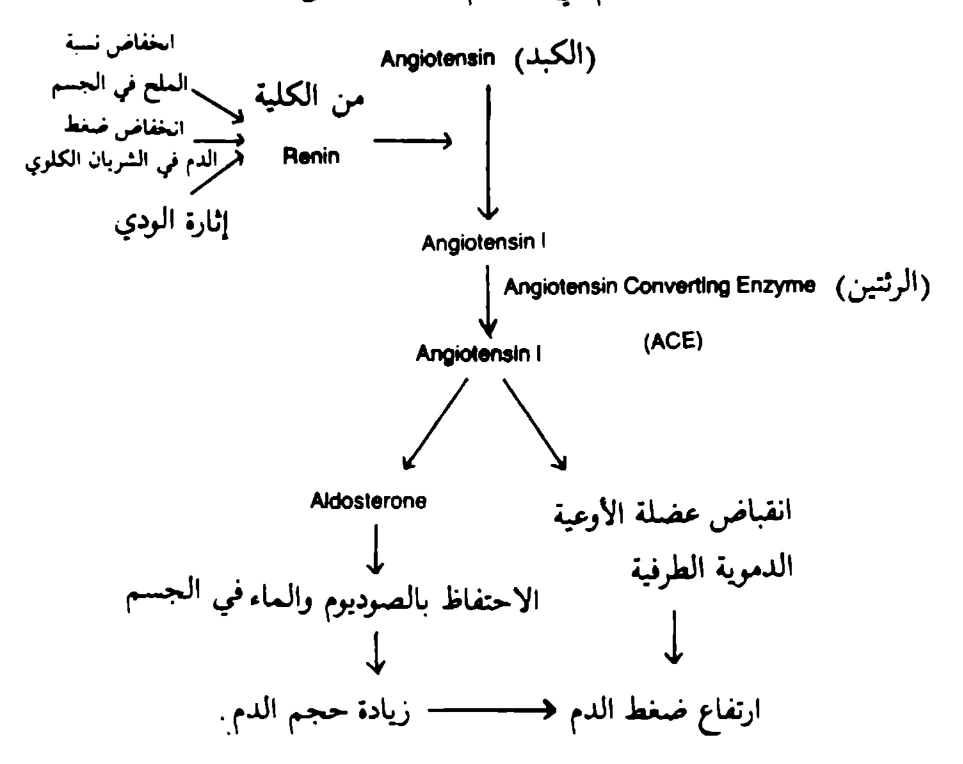
إن انخفاض ضغط الدم في الشريان الكلوي، أو قلة الأملاح في الجسم، أو

أحياناً الجهاز العصبي المركزي. كل هذه العوامل تؤدي إلى إفراز الرنين Renin من الكلى، وخاصة من Juxtaglomerulus apparatus .

يؤثــر Renin على مادة تدعى انجيوتنسين تفـرز من الكبـد، حيث يتحـول الأنجيوتنسين بواسطة الأنظيم Renin إلى انجيوتنسين I ، فينقل الأنجيوتنسين I إلى الرئتين حيث يتحول هناك إلى انجيوتنسين II بواسطة أنظيم يسمى الأنظيم المحول للأنجيوتنسين Angiotensin Converting Enzyme (ACE) . للمركب الجديد الذي تكون وهو: انجيوتنسـين II الخواص التالية:

١ ـ تأثير قوي على الأوعية الدموية حيث إنه أقوى مادة قابضة معروفة للأوعية الدموية.

٢ ـ يؤدي إلى إفـراز هرمـون الألـدوستيرون Aldosterane ، ويسبب هذا الهـرمون الاحتفاظ بالماء وبالصوديوم في الجسـم مما يسبب إلى زيادة الضغط.



كابتوبريل (Capoten, Captopril)

هذا الدواء يثبط من أنظيم ACE ، وبالتالي يمنع من تكون أقوى مادة قابضة للأوعية الـدمـوية وهي Angiotensin II ، كذلـك يمنع تكون هرمون الألدوستيرون ويكون نتيجة هذا الدواء استرخاء الأوعية الدموية، وكذلك يؤدي إلى زيادة اطراح المـاء والصوديوم من الجسـم. ومن أعراضه الجانبية: قدرة كريات الدم البيضاء، وكـذلك ظهور البروتين في الدم، طفح جلدي، وطعم غير سوي في الفم. ومن أخـطر أعراضه الجانبية هو انخفاض كبير لضغط الدم، وكذلك عدم انتظام عمل الكلى، وخاصة عند المرضى الذين يأخذون مدرات البول.

أنالابريل (Angiotec) (Rentic) Enalapril

هذا الدواء أيضاً يثبط من أنظيم ACE . ومميزاته عن Captapril هو أنه يعطى مرة واحدة يومياً، وتأثيره على الكلى أقل من Captapril .

يستقلب هذا الـدواء في الكبد إلى الشكل الفعال، وهذا يعني أن تأثيره غير محدود، ومن الصعب التنبؤ به، ويمتاز أيضاً بأن له نصف فترة حياة طويلة.



علاج ارتفاع ضغط الدم

١ ـ تخفيض الوزن.

٢ ـ الإقلال من شرب الكحول.

٣ ـ الإقلال من أكل الدجاج.

٤ ـ الإقلال من التدخين.

مدرات البول
أو
مثبطات مستقبلات بيتا

يمنع استعمل

Nifedipine

Prazosin

أحد مدرات البول

أحد مثبطات مستقبلات بيتا

أحد موسعات الأوعية الدموية

أو أحد الأدوية ذات الأثر المركزي

أو أحد مثبطات مستقبلات ألفا

أو أحد مثبطات العقد

استبدل مثبط مستقبلات بيتا بـ

أ ـ أحد مضادات محدد الأنجيوتنسين.

ب ـ أو مثبط مستقبلات ألفا وبيتا Labetolol

استبدل مثبط مستقبلات بيتا

ب مثبط مستقبلات ألفا وبيتا Labetolol

أ ـ أحد مضادات محور الأنجيوتنسين.

+ ب ـ مدر بولي قوي Loop divretic

\+

مضادات الكالسيوم

الذبحة الصدرية

Angina Pectoris

مقدمة Introduction :

إنّ الـذبحة الصدرية هي دليل على مرض الأوعية القلبية والتي غالباً ما تبدأ وتعرف بألم حاد في القلب ويشعر به المريض في الجهة اليسرى من الصدر. ويكون سبب هذا الألم هو قلة الأكسجين الـذي يصـل إلى عضلة القلب (Ischaemia) . ويكون نقص الأكسجين إلى عضلة القلب بسبب اختلال الميزان ما بين الأكسجين المطلوب والأكسجين الواصل لعضلة القلب.

الأعراض:

إنّ من أهم أعراض الذبحة الصدرية هو الألم الصدري، وغالباً ما يوصف هذا الألم بأوصاف كثيرة منها:

ـ شعور بالضغط على الصدر	Sensation of squezing
ـ اختناق	Chocking
ـ ثقل على الصدر	Heaviness
ـ ألم حاد وخزي	Aching
ـ شد على الصدر	Tightness

غالباً ما يكون الألم في الجزء الأيسر من الصدر، ومن هناك يبدأ بالانتشار إلى الحنجرة، الأكتاف، الأيدي، ومن ثم الكتف.

ميكانيكية الذبحة الصدرية Pathology of Angina

إنّ من أهم أسباب الذبحة الصدرية هو تصلب الأوعية الدموية القلبية. يكون في داخـل فجوات الأوعية الـدموية المتصلبة بقـع سميكـة تبـدأ طبقـات من

الدهون بالترسب على هذه البقع، ومن زيادة هذه البقع والترسبات عليها تظهر مناطق بارزة إلى داخل الفجوة. تأتي الخطوة التالية في تكوين طبقات من الدهون والتي تتكون من كوليسترول، وتكون هذه الطبقات بؤرة النزيف، التجلط، وبؤرة التصلب.

لا يتأثر سريان الدم في هذه الأوعية إلاّ عندما تضيق فجوة الوعاء بمقدار ٧٠٪ أو أكثر. عندما يصل الضيق إلى ٧٠٪ يقل سريان الدم عند بذل المجهود الجسماني. وعندما يصل ضيق الفجوة ٩٠٪ يبدأ المريض يشعر بالألم حتى عند الراحة. المنطقة التي يغذيها الشريان الضيق لا يصل إليها كمية الأكسجين المناسبة. وإذا كان الشريان المتأثر هو الشريان التاجي فإن عضلة القلب تفشل في الانقباض والانبساط طبيعياً، وهذا ينبه مستقبلات الألم في المنطقة الممنوعة من الأكسجين.

وأحياناً قد يحدث استقطاب للصفائح الدموية على طبقات الدهون المتكونة مما يؤدي إلى تجلط الدم، وتكوّن قطع من الدم المتخثر أو المتجلط.

علاج الذبحة الصدرية Treatment of Angina

في علاج الذبحة الصدرية يحب التركيز على العوامل التي تساعد على زيادة متطلبات القلب من الأكسجين. وكذلك يجب تركيز الجهد على العوامل المساعدة على الإصابة بالذبحة الصدرية.

العوامل التي تساعد على تكون الذبحة الصدرية Risk factors

أ ـ التدخين: وقف التدخين من شأنه أن يؤدي إلى الإقلال من تكون البقع الصلبة، وإلى الإقلال من حجم البقع على مدار سنة إلى سنتين. وكذلك عدم التدخين من شأنه أن يزيد من قوة تحمل الأوعية الدموية للبقع الصلبة.

ب ـ الوزن: نقص الوزن يؤدي إلى نقص الكوليسترول.

ج ـ قلة التمارين: التمارين الرياضية المتوسطة الشدة ربما تساعد على تنشيط الدورة الدموية.

د ـ بعض الأمراض الأخرى مثل السكري، فقر الدم، الخذلان القلبي. تزيد من احتمالات الإصابة بالذبحة الصدرية.

العلاج الدوائي Drug Treatment

تصنف الأدوية المستعملة في علاج الذبحة الصدرية إلى:

أ ـ النيترات Nitrates

تشمل النيترات الأدوية التالية:

١ ـ GTN Glycery Trinitrate (Angised)

يستعمل هذا المركب لمعالجة الألم الحاد الناتج عن الذبحة الصدرية، ويعطى تحت اللسان حيث يمتص عن طريق الجهاز اللمفاوي من تحت اللسان ليصل سريعاً جداً وبحدود ٥ ـ ١٠ دقائق إلى مكان التأثير ويعطى مفعوله وهي:

- توسيع الشرايين القلبية.
- توسيع الأوردة القلبية.
- يقلل من استهلاك الأكسجين في عضلة القلب.

ويمكن أيضاً إعطاؤه على شكل لزقات توضع على الصدر في الجهة اليسرى، حيث تمتص عن طريق الجلد، وتصل إلى القلب وتعطي المريض وقاية كاملة لمدة يوم كامل.

٢ ـ Isosorbide dinitrate (Isordil)

يعطى هذا الدواء كموسع للأوعية الدموية وخاصة القلبية منها وقائياً، حيث إن مفعوله يبدأ بعد ٢ ـ ٣ ساعات، ويستمر من ٦ ـ ٨ ساعات. ومن أعراضه الجانبية: الصداع الشديد، والاحمرار.

ب ـ مثبطات مستقبلات بيتا:

تقلل هذه الأدوية من استهلاك الأكسجين للقلب عن طريق إغلاق السيلانات للعصبية الودية، وبذلك تقلل من خفقان القلب، وكذلك من قوة انقباض القلب.

ج ـ مثبطات أو مضادات الكالسيوم

(Calcium Antagonists) Calcium Blockers

من المعروف أن مضادات الكالسيوم موسعات للأوعية الدموية، ولذلك فهي ذات فائدة كبيرة في علاج الذبحة الصدرية.

د ـ متفرقات:

من الأدوية الأخرى التي تستعمل لعلاج الذبحة الصدرية هي:

١ ـ داي بريدامول **(Persantin) Dipyridamole**

يؤثر هذا الدواء على الأوعية الدموية القلبية ويوسعها، ويحسن من التروية الدموية القلبية، إلاّ أنّ تأثيره في معالجة الذبحة الصدرية كان مخيباً للآمال. ويعتقد بأن تأثيره ينحصر في منع تكون الجلطات، أي يمنع من تخثر صفائح الدم.

٢ ـ **Aminophylline**

٣ ـ **Nicotinic acid**

٤ ـ **Nicotinyl tortrate**

٥ ـ **Papaverine**

خذلان القلب

Congestive Heart Failure

حالة خذلان هي حالة سريرية تنتج عن عدم مقدرة القلب على ضخ الدم بمعدل كافي للحفاظ على العمليات الاستقلابية في الجسم. وهذا ليس المرض بحد ذاته، وإنما خذلان القلب يوصف بعدة أعراض سنتناولها لاحقاً. يسبب هذا المرض نسبة وفيات عالية، حيث أن تقريباً ٦٠٪ من المرضى الذين يشخص عندهم هذا المرض يموتون خلال ٥ سنوات بالرغم من العلاجات المكثفة، وهناك بعض الدراسات تقول أن ٣٥٪ من المرضى يموتون خلال سنة واحدة من التشخيص. وغالباً ما يحدث الموت نتيجة مضاعفات المرض على القلب.

مميزات خذلان القلب Characteristics of heart failure

١ ـ **خذلان القلب الناتج عن زيادة النتاج القلبي**: ينتج هذا الخلان عن مشاكل وأمراض في أجهزة الجسم المختلفة، والذي يسبب زيادة مذهلة على القلب، وعلى ما يطلب من القلب من زيادة في العمل. هذه الأمراض هي: فقر الدم، زيادة إفرازات الغدة الدرقية، مرض البري بري.

٢ ـ **خذلان القلب الناتج عن نقص الناتج القلبي**: ينتج هذا الخذلان من مرض أو مشكلة في عضلة القلب والذي يسبب أو يمنع القلب من القيام بما يتطلب منه القيام به من عمل أو ضخ الدم. وهذا النوع من الخذلان في القلب أكثر حدوثاً وشيوعاً، وغالباً ما يكون مصاحباً لارتفاع ضغط الدم، أمراض الشرايين القلبية، مرض في عضلة القلب، أو أمراض الصمامات القلبية.

يمكن أن يكون خذلان القلب:

أ ـ حاد: أي يحدث فجأة، وخاصة بعد الجلطة القلبية الحادة.

ب ـ مزمن: يتكــون خذلان القلب هذا تدريجياً حيث تبــدأ عضلة القلب في الضعف، والهوان تدريجياً عبر السنين.

وكذلك يمكن أن يكون خذلان القلب:

أ ـ **الخذلان الخلفي الاحتقاني Backward Failure** : غالباً ما يكون مصاحباً للجلطة القلبية، حيث أن البطينين يكونان غير قادرين على التقلص طبيعياً، مما يسبب زيادة في ضغط الأوردة والشرايين نتيجة تراكم الدم في الأوردة، أي أن السبب في حدوث هذا الخذلان هو من الأوردة نتيجة تجمع الدم فيها.

ب ـ **الخذلان الأمامي الاحتقاني Foreward Failure** : يرمز هذا الخذلان إلى الحالة التي تنتج عن زيادة المقاومة في الشرايين وخاصة الشريان الأورطي (الأبهر)، وعادة ما تكون بسبب ارتفاع ضغط الدم، والذي يتميز بقلة الناتج القلبي.

العوامل التي تنظم عملية ضخ الدم القلبي:

هناك أربعة عوامل تؤثر على عضلة القلب وتنظم عملية ضخه، وهي.

أ ـ **الحمل الأولي: Pre Load** هذا يشير إلى لحظة نهاية انبساط عضلات القلب، أو حجم الدم الموجود في القلب لحظة بداية انقباض عضلات القلب.

ب ـ **الحمل اللاحق الثانوي After Load** : **هذا يشير إلى القوة التي يتوجب على القلب العمل ضدها، القوة التي يجب أن تعمل بها عضلة القلب للتغلب على المقاومة الطرفية في الشريان الأورطي وبقية الشرايين.**

ج ـ **الانقبـاضية للتقلص Contractility** : **وهذه من صفات عضلة القلب الداخلية حيث قوة التقلص أو الانقباض تزداد في حالة الخذلان القلبي.**

د ـ معـدل ضربـات القلب Heart Rate : وهذه ممكن أن تتأثر بالسيلانات الودية والنظير الودي .

ما هي طبيعة المشكلة في خذلان القلب:

١ ـ نقص في قابلية عضلة القلب للتقلص أو الانقباض .
٢ ـ امينـات الكـاتكول قد يرتفع تركيزها في الجسم نتيجة خذلان القلب، وذلك كمحـاولـة لزيادة قوة ومعـدل ضربـات القلب تعـويضـاً عن النقص في كمية مستقبـلات بيتا الذي ينتج بسبب خذلان القلب. وأحياناً أخرى ارتفاع تركيز الكـاتكول في الجسـم قد يؤدي إلى نقص في كمية مستقبلات بيتا في القلب (Down Regulation)
٣ ـ نقص دخول الكالسيوم في خلايا عضلة القلب.
٤ ـ نقص في تأثير وفعالية الأنظيم Hyosin ATPase

الأدوية المستعملة في مرض خذلان القلب

١ ـ السكاكر القلبية Cardiac Glycosides

لقد عرف الديجاتيلس من القرن الثالث عشر. ولقد عرف النبات باسم Digitalis purpurea من تشابه أزهاره بالأصبع، وكذلك من لونه الأرجواني Purple ، وفي عام ١٧٧٦م عرفت المادة الفعالة في هذا النبات باسم Digoxine ، واستعمل في علاج مرض الاستسقـاء القلبي Dropsy . وكان يعتقد بأنه مدر للبول وليس مقوٍّ لعضلة القلب. ومن ثم وفي الطب الحديث اكتشف آثار Digoxine بأنه مقوٍّ لعضلة القلب.

التأثير الدوائي Pharmacological actions

أ ـ على عضلة القلب:

١ ـ في الجسم الصحيح : يؤثر Digoxine التأثيرات التالية :
ـ يزيد من قوة وسرعة انقباض عضلة القلب مما يزيد من الناتج القلبي .

- يقبض الأوعية الدموية الطرفية، وهذا التأثير يعادل التأثير السابق، ولذلك فإن Digoxine بجرعات قليلة، وفي الجسم الصحيح لا يؤدي إلى تغيير يذكر في النتاج القلبي.

٢ - في الجسم المريض فإن Digoxine يسبب:

- يزيد من قوة انقباض عضلة القلب بتأثير مباشر على عضلة القلب، وبذلك يساعد على إكمال تفريغ البطين الأيسر.
- يقلل من وقت انقباض عضلة القلب، وهذا يعطي وقتاً أكبر لتعبئة القلب ولراحة عضلته.
- يقلل من حجم انبساط عضلة القلب وبذلك يقلل من استخدام الأكسجين.
- يحسن من استخدام الطاقة في عضلة القلب.
- زيادة في النتاج القلبي.

ب - على معدل ضربات القلب:

- في الجسم الصحيح لا يسبب Digoxine أي تغيير يذكر في معدل ضربات القلب.
- في الجسم المريض يسبب نقصاً في معدل ضربات القلب.

ج - على ضغط الدم:

- في الجسم الصحيح يسبب Digoxine زيادة في ضغط الدم الشرياني.
- في الجسم المريض لا يسبب Digoxine أي تغيير يذكر في ضغط الدم الشرياني.

د - على الأوردة:

- يقلل من حركة الأوردة وينظمها بزيادة وتحسين الدورة الدموية بالشرايين. وذلك عند الأشخاص المصابون بالمرض.

هـ - على الكلى:

- في الجسم المريض يسبب Digoxine زيادة إدرار البول.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ على عضلة القلب:

ـ يسبب عدم انتظام دقات القلب، وكذلك خفقان القلب، وكذلك تليف البطين وتصلبه.

ـ نقص البوتاسيوم في الجسم Hypokalemia .

ـ زيادة تركيز الكالسيوم في الجسم Hypercalcemia .

ـ نقص الأكسجين في الدم Hypoxia .

ـ اضطراب في النظام القلبي.

٢ ـ على الجهاز الهضمي:

ـ تبدو الظواهر الأولى للتسمم بالدايجوكسين مثل قلة الأكل والقيء والإسهال، غثيان.

٣ ـ على الجهاز العصبي:

ـ حوالي ٢٥٪ من مستعملي Digoxine يعانون من الدوران Vertigo ، وكذلك يمكن أن يسبب رأرأة، وعدم اتضاح الألوان، وصداع.

٤ ـ متفرقات:

تغيرات في الجهاز التناسلي عند الرجال والنساء مثل: كبر حجم الثدي عند الرجال.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص Digoxine من الأمعاء الدقيقة، ويمتص ببطء شديد، ويختلف امتصاص مجموعة السكاكر القلبية حسب نوعها.

تطرح مجموعة السكاكر القلبية ببطء شديد جداً، حيث أن ٣٠٪ منها يخرج من البول أي أن هذا يعني أن ما نسبته ٧٠٪ من الجرعة المأخوذة تبقى في الجسم لأكثر

من ٤٨ ـ ٧٢ ساعة. وبما أن هذا الدواء يتطلب إعطاءه يومياً وعلى مدى كبير من الزمن، فإن المشكلة الأساسية تكون في تراكم هذه الأدوية في الجسم، وعند ذلك تظهر آثارها السمية.

أفراد السكاكر القلبية هي:

أ ـ مستخرجة من النبات **Digitalis purpurea**

1- Digitoxin ⟵ _ Purpurea glucoside A

2 - Gitalin, Gitoxin ⟵ _ Purpurea glycoside B

ب ـ مستخرجة من نبات **Digitalis lanata**

1 - Lanatoside A

2 - Lanatoside B

3 - Lantoside C

	Digoxin .	Digtoxon .	Ouabin
الامتصاص من القناة الهضمية	٧٥٪	٩٥٪	قليل أو معدوم
T ½	١,٥ يوم	٤ ـ ٦ أيام	٢١ ساعة
بدء المفعول	١٥ ـ ٣٠ دقيقة	٢٥ ـ ١٢٠ دقيقة	٥ ـ ١٠ دقائق
الاستقلاب	قليل	كثير في الكبد	-
الطرح	في الأغلب بدون تغيير عن طريق الكلى	قليل الطرح عن طريق الكلى	-
جرعة أولية	١,٢٥ ـ ١,٥ ملغم فموياً، ٠,٧٥ ـ ١ وريدياً	٠,٧ ـ ١,٢ ملغم فموياً، ١ ملغم وريدياً	-
جرعة استمرارية	٠,٢٥ ـ ٠,٥ ملغم	٠,١ ملغم	-

ـ الجرعة السامة قريبة جداً من الجرعة العلاجية، لذلك له دليل علاجي صغير، ويعتبر من العقاقير السامة.

ـ أوراق الديجتال لها تأثير مدر للبول لأنها تزيد من الحصيل القلبي.

علاج التسمم بهذه الأدوية:

١ ـ التشخيص، التخطيط القلبي.

٢ ـ Kcl أو مدرات بولية حافظة للبوتاسيوم.

٣ ـ إعطاء Atropine ٤ ـ إعطاء Phenytion

الاستعمالات:

ـ هبوط القلب الاحتقاني. ـ اضطراب نظم القلب.

التداخلات الدوائية:

أ ـ Ca^{+} تزيد من فعالية الديجوكسين.

ب ـ المدرات البولية تزيد سمية الديجوكسين إذا قلت نسبة البوتاسيوم.

ج ـ مركبات الباربيتورات تزيد من استقلاب هذه الأدوية.

د ـ Quinidine الذي يزيح الديجوكسين عن أماكن ارتباطه بروتينات الدم.

١ ـ **المدرات البولية**: تقلل الاحتقان والوذمة عن طريق زيادة طرح السوائل والأملاح، مثل السيثازيدات.

٢ ـ **موسعات الأوعية الدموية:**

توسيع الأوردة: يؤدي إلى تقليل الوذمة الرئوية.

توسيع الشرايين: يقلل المقاومة الطرفية مما يؤدي لتقليل العمل على القلب، مثل:

Sodium Nitro prusside, Captopril, Prozosin, Hydralazine

٣ ـ **مثبطات** α مثل Prazosin

٤ ـ **منبهات** P، مثل: Dobutamine, Dopamine

* **Dobutamine:**

ـ يشبه الدوبامين إلّا أنه لا يؤثر على الكلية.

- عمره نصف الزمني ٢ دقيقة، ويعطى بالتسريب الوريدي.
- منبه لمستقبلات P1، ومنبه ضعيف لمستقبلات P2.
- التأثيرات الدوائية على الجهاز القلبي الوعائي.
زيادة قوة انقباض عضلة القلب بدون التأثير على معدل ضربات القلب.
- الأعراض الجانبية مثل الدوبامين.

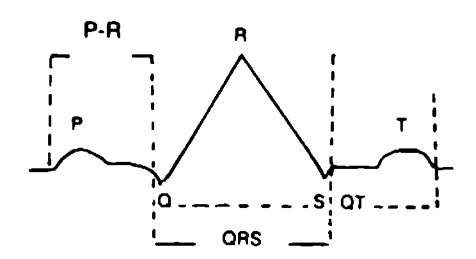
٥ - **Amrinone** :
- دواء جديد وقيد البحث.
- يزيد من انقباض عضلة القلب بدون آلية معروفة.

مضادات اضطرابات النظام القلبي

Anti-Arrhythmic Drugs

النظام القلبي الطبيعي:

يسير التخطيط الطبيعي كما هو بالرسم:



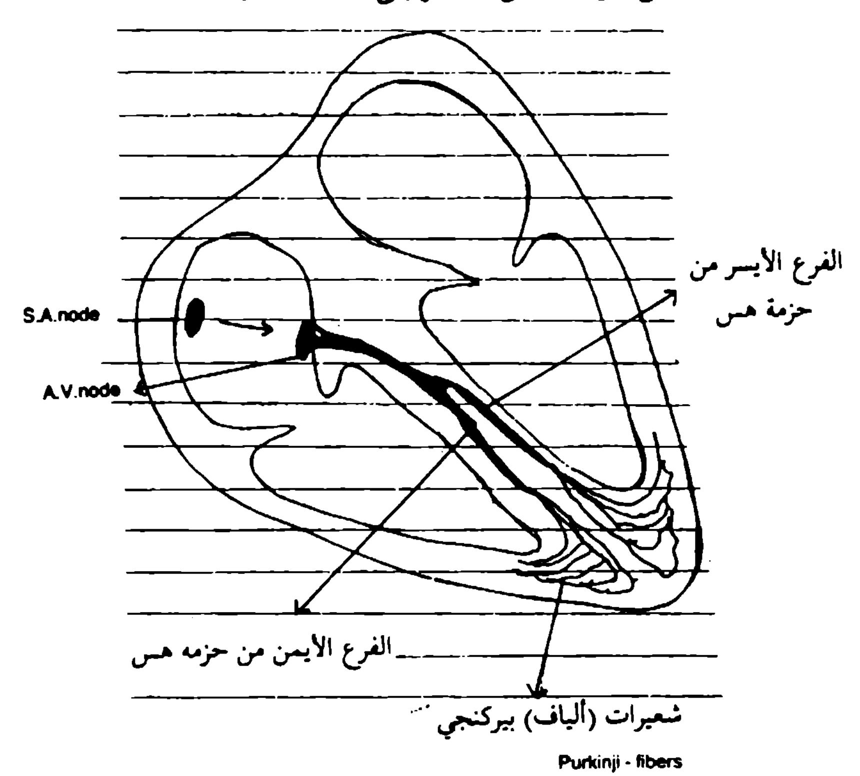
١ - **P Wave** : تمثل انقباض الأذين.

٢ - **P-Q Interval**
P-R Interval
الوقت اللازم لانتشار النبضة عبر الأذين إلى العقدة الأذينية البطينية، ومن ثم عبر حزمة هس، وحتى عضلة البطين، وأن مرور النبضة عبر العقدة الأذينية البطينية يأخذ معظم الوقت. (P-R Interval تأخذ من ٠,١٢ - ٠,٤ ثانية).

٣ ـ QRS : تمثل انقباض عضلة البطين، ومدتها تمثل الوقت اللازم لانتشار النبضة عبر عضلة البطين.



٤ ـ T Wave : تمثل عودة البطين الأيسر إلى الحالة المنبسطة.



ميكانيكية تقلص عضلة القلب الطبيعية:

تبدأ النبضة في عقدة Sino-Artial node (S.A.node) . ومن ثم تنتشر النبضة عبر الأذين الأيمن حتى تصل إلى العقدة الأذينية البطينية Atrio Ventricular node (A.V.node) حيث تأخذ النبضة هنا معظم وقتها. وهكذا فبإمكاننا أن نقول أن A.V.node هي مكان تأخير النبضة. ومن ثم تنتشر النبضة عبر حزمة هس Bundle of Hiss ، ومن ثم عبر فرعي حزمة هس الأيمن والأيسر. وأخيراً تصل إلى عضلة البطين عبر ألياف

بيركنجي Purkinjie fibres المنتشرة في عضلة البطين. مع وصول النبضة إلى ألياف بيركنجي تبدأ عضلة البطين في الانقباض.

ما هو اضطراب النظام القلبي؟ What are arrhythmias? :

يمكن القول بأن اضطراب النظام القلبي هو أي خلل في مسار النبضة الطبيعية، ويمكن القبول بوجود الاضطراب القلبي إذا قلت عدد نبضات القلب عن ٦٠ نبضة/دقيقة، أو إذا زادت عن ١٠٠ نبضة/دقيقة، أو إذا حصل خلل في مسار النبضة الطبيعي. إذن يمكن أن يكون اضطراب النظام القلبي ناتج عن خلل في معدل تكوين النبضة (الخلل يكون في S.A.node)، أو عن خلل في توصيل النبضة (A.V.node أو Bundle of Hiss أو Purkinjie fibers) .

أسباب اضطراب النظام القلبي:

١ - نقص الأكسجين في عضلة القلب.
٢ - كبر عضلة القلب.
٣ - خذلان القلب.
٤ - الضغط النفسي والاكتئاب.
٥ - خلل في تركيز الأملاح والماء في الجسم.
٦ - التدخين.
٧ - القهوة والشاي.

أنواع اضطرابات النظام القلبي:

يمكن تقسيم الاضطرابات القلبية حسب مكان حدوثها إلى:

أ - **Supraventricular** : تنشأ هذه الاضطرابات من الأذين (S.A) أو (A.V) ، وهذه هي:

Prermature Atrial Complex (PAC)
A.V node abnormalities
Atrial flutter
Atrial fibrillation

ب ـ Ventricular : تنشأ هذه الاضطرابات من البطين، وهي :

Premature Ventricular Complex (PVC)
Ventricular Tachycardia
Ventricular fibrillation

وكذلك يمكن تقسيمها كالتالي :

أ ـ اضطرابات في S.A node Sinus rhythm

١ ـ Sinus bradycardia معدل توليد النبضات أقل من ٦٠ نبضة/دقيقة .

٢ ـ Sinus Tachycardia معدل توليد النبضات أكثر من ١٠٠ نبضة/دقيقة .

٣ ـ Sinus arrhythmia تبدأ النبضة من S.A ولكنها تسير مسارها بشكل غير طبيعي .

ب ـ زيادة عدد النبضات من المكان العلوي للبطين
Tachycardias of Supraventricular Origin

١ ـ Paroxysmal Supraventricular (AVNRT) : هنا تترك النبضة مسارها في منطقة (AV) وتدخل في منطقة قريبة لتوها أنهت انقباضها أو إثارتها السابقة و وتكون الزيادة منتظمة في معدلها من ١٣٠ ـ ٢٥٠ نبضة/دقيقة. يمكن أن تحدث مع مرضى الذبحة الصدرية، مرضى روماتيزم القلب.

العلاج :

- Verapamil بجرعة ٥ ـ ١٠ ملغم وريدياً، يمنع استعمال هذا الدواء إذا كان المريض يتناول أحد مثبطات بيتا .
- مثبطات بيتا مثل Practolol ٥ ـ ١٠ ملغم وريدياً .
- Procainamide, Disopyramide, Digoxin

٢ ـ تسارع النبضات من الأذين Atrial tachycardia

تبـدأ هذه النبضـات من الأذين حيث أنـه يولـد معدل ضربات ١٢٠ ـ ٢٥٠ نبضة/دقيقة. في كثير من هذه الحالات تسبب إغلاق ل (A.V node) . وهذه الحالة تظهر غالباً بسبب التسمم بالدواء Digoxin .

العلاج:

إذا كان السبب هو Digoxin ، فالعـلاج يتمثـل في وقفه. أمّا إذا لم يكن هو السبب فالعلاج يتمثل في استعماله.

٣ ـ Atrial flutter : هذه الحـالـة مشابهة ل Atrial tachycardia ، ولكن يكون معدل النبضات هنا من ٢٥٠ ـ ٣٥٠ نبضة/دقيقة، ويؤدي إلى إغلاق A.V .

العلاج:

- استعمال الصدمة الكهربائية.
- إعطاء أحد الأدوية التالية: Amiodarane, Digoxin, Verapamil, Propranolol

٤ ـ Atrial Fibrillation : أيضاً هذه الحالة مشابهة ل Atrial tachycardia ، ولكن يكـون معـدل النبضات من ٣٥٠ ـ ٦٠٠/ دقيقة. والمسببات هي مرض روماتيزم القلب، ارتفـاع ضغط الـدم، زيادة إفـرازات الغدة الدرقية، استعمال الكحول، الاحتقان الرئوي.

العلاج:

إذا كان لا يوجد خذلان قلبي يمكن استعمال:

Verapomil, Digoxin ، مثبطات بيتا، Amiodarone ، مانعات التجلط.

٥ - Junctional Tachycardia

٦ - Premature Atrial Contraction (PAC)

ج - ١ - تسارع نبضات القلب النابعة من البطين Ventricular tachycardia

هذه الحالة غير شائعة، ويمكن أن تحدث مع مرضى الجلطة القلبية، تضخم القلب، التهاب العضلة القلبية، التسمم الناتج عن بعض الأدوية مثل Digoxine ، نقص البوتاسيوم في الجسم.

العلاج:

Lignocaine : هو الاختيار الأول، يليه Procainamide و Disopyramide .

٢ - **تليف البطين** Ventricular fibrillation (VF) : حوالي ٩٠٪ من حالات الوفاة التي تحصل بعد الجلطة نتيجة لهذا الاضطراب، ويتميز هذا الاضطراب بعدم انتظام كلي لتخطيط القلب.

العلاج:

إزالة التليف ضروري جداً، ومن ثم يمكن استعمال Lignocaine لمنع حدوث هذا الاضطراب ثانية.

٣ - **انقباض البطين من غير نضوج النبضة** Premature Ventricular Contraction (PVC)

د - اضطرابات النظام القلبي الناتجة من خلل في مسار النبضة (حصار القلب):

أي اضطراب في توصيل النبضة عبر مسارها الطبيعي يسمى حصار القلب Heart Block ومن أسباب الحصار القلبي، خلل في حزمة هس أو أفرعها، الجلطة

القلبية، Digoxin ، الحمى الروماتيزمية، الديفتيريا، خذلان القلب. ويمكن تقسيم حصار القلب إلى:

١ ـ **حصار القلب من الدرجة الأولى First degree AV Block** : يتميز بأن P-R Interval تطول أكثر من اللازم، وذلك للتأخير الطويل لمرور النبض في A.V node .

٢ ـ **حصار القلب من الدرجة الثانية Second Degree Av Block** : يحدث هذا عندما تمرر عقدة (A.V) بعض النبضات التي تصلها، وليس كلها، ويكون نسبة عدد الضربات غير الموصلة إلى عدد الضربات الموصلة ٢ : ١ . هذا يعني أن هناك ٢ موجه P مقابل موجه QRS .

٣ ـ **حصار القلب من الدرجة الثالثة 3rd Degree or Complete AV Block** : هذه الحالة تتميز بعدم توصيل أي نبضة من الأذين إلى البطين، وكل منهما ينقبض وينبسط مستقلاً عن الآخر.

الأدوية المستعملة في اضطرابات النظام القلبي

Anti-Arrhythmic Drugs

١ ـ الكينيدين Quinidine

قلويد نحصل عليه من قشور الكينا، له مجموعة من التأثيرات الدوائية:

أ ـ مضاد لاضطراب نظم القلب، وهذا من أهم تأثيراته.
ب ـ يزيد من انقباض عضلة الرحم، أي يسهل الولادة.
ج ـ خافض للحرارة، ومضاد للملاريا.

آلية العمل:

يرتبط بالغشاء الخلوي، فيؤثر على عملية تدفق الصوديوم والكالسيوم، وبدرجة أقل البوتاسيوم.

التأثيرات الدوائية:

- يطيل فترة الجموح، يقلل اضطراب القلب، يبطىء انتقال النبضة العصبية، يقلل من معدل انقباض عضلة القلب.

ملاحظة: هذا الدواء تأثيره أكثر وضوحاً على القلب المضطرب من القلب العادي

- له تأثير يشبه الاتروبين لكنه ضعيف.
- له تأثير ضعيف كمثبط لمستقبلات (لذلك يقلل ضغط الدم).

الحركية الدوائية:

- يمتص بصورة جيدة من القناة الهضمية.
- يعطى بالفم، I.V ، I.M
- يستقلب بالكبد، ثم يطرح عن طريق الكلى.

الاستعمالات العلاجية:

معالجة الأنواع المختلفة من اضطراب نظم القلب.

الأعراض الجانبية:

خفض ضغط الدم، تأثيرات سمية (تثبيط) على عضلة القلب، يعمل على تحريك الجلطة من الأذين إلى البطين ثم إلى الأوعية الدموية، اضطرابات هضمية، تحسس Cinchonism وهي حالة التسمم بهذا الدواء، وتتميز بمجموعة من الأعراض الجانبية منها: طنين في الإذن، فقدان السمع المؤقت، صداع، غثيان، قيء، ارتباك، مغص بطني، اضطرابات في الرؤيا، وسوف نأتي على ذكرها لاحقاً.

٢ - Procainamide

يشبه Quinidine من حيث تأثيراته الدوائية واستعمالاته العلاجية.

الحركة الدوائية:

يمتص جيداً عن طريق الفم، يعطى بالفم والزرق الوريدي، يستقلب في الكبد.

الأعراض الجانبية:

انخفاض ضغط الدم، غثيان، قيء، إسهال، اكتئاب ذهني، هلوسة، حساسية وأعراض تشبه مرض الذئبة الحمامية (SLE)

٣ ـ Lidocaine = Lignocaine

ـ مخدر موضعي.
ـ عقار جيد في حالات اضطراب نظم القلب الحادة. يعطى (I.V) المرتبطة بالاحتشاء القلبي.
ـ يثبط الذاتية Automaticity
ـ لا يمتص عن طريق القناة الهضمية لأنه يتخرب في الكبد.
ـ $T_{\frac{1}{2}}$ ٢٠ دقيقة.

الأعراض الجانبية:

دوار، تشنجات وغيبوبة.

الاستعمال:

اضطراب نظم القلب البطيني Vertricular Arrythmia

٤ ـ Phenytion

من مضادات الصرع، ولكنه يستخدم كمضاد لاضطراب نظم القلب الناتج عن التسمم بالديجوكسين.

٥ ـ Diospyramide (Rhythmoden)

يقلل من تهيج القلب ويبطىء سرعة انتقال النبضة. أقل سميّة من الكينيدين، لذلك يفضل عليه، يعطى بالفم أو الزرق الوريدي.

الأعراض الجانبية:

جفاف الفم، صعوبة في التبول نتيجة تأثيره الشال لنظير الودي.

٦ ـ Verapamil (Isoptin)

٧ ـ **مثبطات B خاصة** Propranolol (لعلاج اضطراب نظم القلب الناتج عن زيادة نشاط الودي).

٨ ـ Amiodarone (Corderone)

ـ فعال في مختلف أنواع اضطراب نظم القلب.
ـ يطيل من فترة جموح عضلة القلب.
ـ يعطى بالفم أو الزرق الوريدي (على فترة زمنية خمس دقائق أو أكثر).

الأعراض الجانبية:

طفح جلدي، اضطرابات في الغدة الدرقية، آثار على الجهاز العصبي الطرفي، تصبغ الجلد، ترسبات في العين.

يعتبر هذا الدواء من أكثر الأدوية فعالية، إلاّ أن آثاره الجانبية كثيرة. كما أنه طويل المفعول ($T\frac{1}{2}$ عدة أسابيع).

مضادات التخثر

Anti-Coguiant Drugs

مقدمة :

هناك كثير من العوامل التي تؤثر على عملية تخثر الدم، وعملية استكشاف هذه العـوامل وتأثيراتها المختلفة جعلت الأمور أكثر تعقيداً. إلاّ أن الدراسات الأخيرة كشفت لنا ثلاثة عشر عاملاً يدخل في عملية التخثر، ومن أهم هذه العوامل:

١ - Fibrinogen
٢ - Prothrombin
٣ - Thromboplastin
٤ - Ionic Calcium
٥ - Fibrinase
٦ - الصفائح الدموية

ويمكن تقسيم مرحلة تخثر الدم إلى ثلاثة مراحل أساسية هي :

أ - المرحلة الأولى Stage I

يبدأ في هذه المرحلة تكون Thromboplastin والذي هو ضروري جداً لتحويل مادة Prothrombin إلى Thrombin

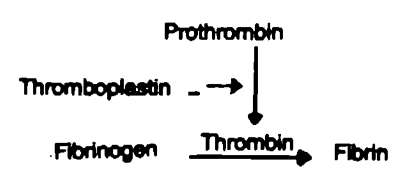
ب - المرحلة الثانية Stage II

يتحول في هذه المرحلة Prothrombin إلى Thrombin

ج - المرحلة الثالثة Stage III

تتم في هذه المرحلة تحويل Fibrinogen إلى Fibrin والذي يساعد على ذلك هو Thrombin الذي تكون في المرحلة الثانية.

ويمكن التعبير عن عملية التخثر بالمعادلات كالتالي :



تصنيف مضادات التخثر:

من الممكن تصنيف مضادات التخثر إلى:

أ ـ أدوية تستعمل لمنع التخثر في داخل الجسم:

١ ـ سريعة المفعول Heparin ، بدائل الهيبارين.

٢ ـ بطيئة المفعول:

أ ـ مشتقات Warfarin, Coumarin

ب ـ مشتقات Indandione مثل Phenindione

ب ـ أدوية تستعمل لمنع التجلط خارج الجسم تجريبياً.

أولاً ـ الهيبارين Heparin

إن هذه المادة هي موجودة طبيعياً في الجسم مقترنة مع الدهون البروتينية Lipoproteins في ما يسمى ب Mast cell الموجودة في الكبد والرئتين، ومن هنا جاء الاسم Heparin . إن الهيبارين الموجود تجارياً يحصل عليه من الرئتين ومخاطية الأمعاء للخنازير والماشية.

يعتبر الهيبارين أقوى حامض موجود في الجسم. وتعزى فعاليته ضد التخثر لفعاليته العالية في تكوين شحنة كهربائية سالبة حيث يكون معقد مع البروتينات موجبة الشحنة، والتي تكون العناصر الأساسية في تخثر الدم.

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

- يعمل على مراحل التخثر الثلاث، وبالتالي يمنع من تكون Thrombin
- لا يثبط من تكوين Prothrombin وبقية العوامل الأخرى.
- الدراسات الأخيرة تشير إلى أن الهيبارين يمنع تكون Fibrin
- إذا أعطي الهيبارين بجرعات علاجية فإنه يطيل من وقت التخثر بمقدار ٢ ـ ٢,٥

مرة عن العادي، ولكنه لا يؤثر على وقت النزيف.
- يساعد على إخراج الصوديوم والكلورايد والماء من الجسم.

إن الهيبـارين غير فعال فموياً، حيث أنه وجد بأن Mast cells تأخذ الهيبارين وتخزنه فيها، وتعمل كمخزن للهيبارين الخارجي. ولذلك يعطى حقناً تحت الجلد.

يبدأ تأثيره بعد الحقن ب ٥ ـ ١٠ دقائق، ويستمر من ٢ ـ ٤ ساعات، لذا يعطى الهيبارين كل ٢ ـ ٤ ساعات.

لا يخترق الهيبارين غشاء المشيمة ولا يفرز بالحليب.

مضادات الهيبارين Heparin Antagonists بروتامين Protamine Sulphate

وارفرين صوديوم (Mervan) Warfarin Sodium

من أهم مشتقات Coumarin وكثير من الكتب تعتبره الدواء ذو الاختيار الأول. يمتص بالكامل عن طريق الجهاز الهضمي. يحتاج لمدة ٣ أيام ليعود زمن التجلط إلى العادي. يعمل هذا الدواء عن طريق تثبيط تكوين Prothrombin والعوامل التالية: السابع، التاسع، والعاشر، لكي تكون الكبد Prothrombin يلزمها فيتامين K ، هذه الأدوية تشـابـه فيتامين K في التركيب، وبذلك تثبط مشتقات Coumarin من تكوين Prothrombin

الفينيندیو ن (Dindevan) Phenindione

إن تأثير هذا الدواء كمضاد للتخثر مشابه لتأثير مشتقات Coumarin ، يبدأ تأثيره بعد ٢٤ ساعة من أخذه، ويعود ارتفاع زمن التجلط إلى الطبيعي بعد يومين. عند وقف العلاج يبقى في الجسم مدة ٧٢ ساعة.

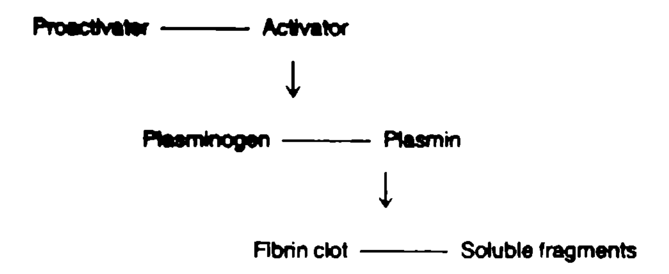
المرقئات

Hemostatic Agents

Fibrinolysis Inhibitors

Fibrinolysis : هي عملية تكسير وتحويل Fibrin إلى قطع صغيرة جداً ذائبة في الماء، وبذلك تشكل خطورة كبيرة على الجسم، حيث أنه في حالة الجرح أو النزيف يبقى الجرح ينزف حتى يقل كمية الدم في الجسم.

يمكن تلخيص العملية السابقة بالمعادلات كالتالي:



المرقئات: هي الأدوية التي تثبط من انحلال Fibrin وتساعد على تخثر الدم، وذلك لمنع المشاكل الناتجة من قلة تخثر الدم. ومن هذه المرقئات:

١ ـ المرقئات الموضعية Local Haemostatic

وهي عبارة عن مواد تطبق موضعياً على السطوح النازفة للمسارعة في عملية تجلط الدم.

هذه المواد تستعمل للسطوح النازفة بصورة خفيفة، أمّا الجروح الشديدة النزف الناجة عن قَطع شريان أو وريد فلا تستعمل لها.

من الأمثلة على المرقئات الموضعية:

أ ـ المرقئات الموضعية القابلة للامتصاص (الضمادات المرقئة) Absorbable Haemostatic Dressings : وهذه المواد تكون طبقة من الألياف على منطقة النزف مما يقلل من حدوثه، ويتم امتصاصها من قبل أنسجة الجسم. ومن الأمثلة عليها:

السليلوز المؤكسد Oxidized Cellulose

اسفنجة الجيلاتين Gelatin Sponge

ألجينات الكالسيوم Ca - alginate

وهذه النوع (الضمادات المرقئة هو أكثر الأنواع استخداماً).

ب ـ Noradrenaline, Adrenaline ، الشبه Alum

ج ـ مستحضرات التجلط البشرية مثل: Thrombin, Prothrombin, Fibrin

٢ ـ المرقئات العامة Systemic Haemostatics

واستعمالها قليل، ومن الأمثلة عليها: Aminocaproic acid, Tranexamic acid, Ethamsylate

* Aminocaproic acid (Aminohexanoic acid)

$C_6H_{13}NO_2$

الجرعة: بالفم Oral ، التسريب الوريدي.

المفعول: يمنع تنبيط Plasminogen والذي بدوره يحلل الفيبرين أي أنه في النهاية يمنع تحلل الفيبرين.

الاستعمال:

١ ـ النزيف الحاد المصاحب للعمليات الجراحية الكبيرة، جراحة المسالك البولية، الجروح الكبيرة، تحلل الفيبرين.

٢ ـ في مرضى الناعور Haemophilia عند خلع الأسنان مثلاً.

٣ ـ اضطرابات في الدورة الشهرية Menorrhagia) ، مما يزيد من تكرارها وكميتها.

الأعراض الجانبية:

إسهال، انخفاض ضغط الدم، دوخة، حكة، طفح جلدي، غثيان، حرقة في المعدة، احتقان في الأنف، تباطؤ القلب أو اضطراب في نظمه (هذا العارض الأخير إذا أعطي بالوريد).

مضادات الاستطباب:

الفشل الكلوي الحاد، أول الحمل، العلاج طويل المدى في مرض لافكاز الفامين.

* **Tranexamic acid**

ـ يشبه Aminocaproic acid ولكنه يمتاز عنه بأنه أكثر فعالية منه (٧ ـ ١٠ مرات)، وأقل سمية.

ـ يعطى بالفم والزرق الوريدي البطيء Slow I.V

أهم آثاره الجانبية:

اضطرابات في القناة الهضمية، دوخة، وفي أحيان قليلة انخفاض ضغط الدم.

لا يعطى للمرضى المصابين بالفشل الكلوي، أو في حالة وجود تجلطات الأوعية الدموية.

الوحدة الرابعة

الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي

Drugs acting on the C.N.S

الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي

Drugs acting on the C.N.S

الجهاز العصبي المركزي هو الجهاز الذي يهتم بالسيطرة والتكامل في وظائف الجسم المختلفة مثل: الدورة الدموية، الهضم، التنفس، وكذلك يتدخل في العمليات النفسية مثل: الشعور، الأخلاقيات، الأفكار والذاكرة، القدرة على التفكير منطقياً، القدرة على التعلم من الماضي أو من الغير، وكذلك القدرة على التفاهم والتعامل منطقياً مع الغير. وله خاصيتان رئيسيتان هما:

١ ـ الإثارة Irritability : وهي قدرته على الاستجابة للمثيرات.

٢ ـ التوصيل Conductivity : وهي قدرته على التوصيل من وإلى المراكز العصبية.

يتكون الجهاز العصبي من جزئين هما:

١ ـ الجهاز العصبي الطرفي، ويتكون من الأعصاب الحسية والحركية.

٢ ـ الجهاز العصبي المركزي، ويتكون من الدماغ والنخاع الشوكي.

أما أجزاؤه التشريحية فهي:

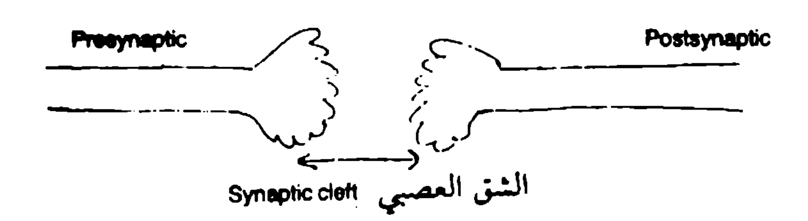
١ ـ المخ Cerebrum

٢ ـ المخيخ Cerebellum

٣ ـ النخاع Hedulla

٤ ـ النخاع الشوكي Spinal corol

عملية انتقال النبضة العصبية:



عند الشق العصبي يتم إطلاق الناقل العصبي الذي يرتبط بالمستقبلات الخاصة الموجودة على العصب المستقبل (Postsynaptic) ، والذي بدوره يقوم بنقل السيالة العصبية.

آليات عمل الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي: رغم أنها غير واضحة تماماً إلّا أنه يمكن أن تكون كما يلي:

١ ـ تثبيط انتقال السيالة العصبية عبر العصبونة.
٢ ـ تثبيط أو زيادة إفراز وتصنيع الناقل العصبي.
٣ ـ تثبيط أو زيادة تحطيم الناقل العصبي.
٤ ـ تغيير كمية أو آلية إعادة أخذ الناقل العصبي إلى داخل النهايات العصبية (Re-uptake)

ومن العوامل المهمة التي تؤثر في وصول الأدوية إلى الجهاز العصبي المركزي وتأثيرها عليه هو الحاجز الدموي الدماغي (BBB) Blood Brain Barrier ، حيث أن الأدوية غير المتأينة في درجة حموضة الدم، وذات الوزن الجزئي «صغير نسبياً»، تستطيع اختراق هذا الحاجز، أمّا الأدوية المتأينة وذات الوزن الجزيئي الكبير لا تستطيع اختراقه، وبالتالي لا تؤثر في C.N.S . ومن الجدير بالذكر أن التهاب السحايا (الغشاء المغلف للجهاز العصبي المركزي) قد يؤثران على إمكانية اختراق الأدوية ل (BBB)

ملاحظة : المغذيات (Glucose) تمتص عبر الغشاء بآلية النقل النشط (الفعال).

النواقل العصبية في الدماغ Neurotransmitters

- استيل كولين	Acetylcholine
- ادرينالين (ايبينفرين)	Adrenaline (Epinephrine)
- دوبامين	Dopamine
- نورادرينالين	Noradrinaline
- هيستامين	Histamine
- سيرتونين	Seretonine
- جاما امينو بيوتايرك أسيد (ناقل تثبيطي)	Gamino butyric acid (GABA)

تصنيف العلاجات المؤثرة على الجهاز العصبي:

١ - أدوية التخدير العام	General Anasthetics
٢ - باسطات العضلات	Muscle Relaxants
٣ - المهدئات والمنومات	Sedatives + Hypnotics
٤ - المسكنات المخدرة	Narcotic Analgesics
٥ - مضادات الذهان	Anti-psychotics
٦ - مضادات العُصاب	Anti-neurotics
٧ - مضادات الاكتئاب	Anti-depressants
٨ - منبهات الجهاز العصبي المركزي	C., S Stimulants
٩ - مضادات الصرع	Anti-epileptics
١٠ - مضادات متلازمة الرعاش	Anti-parkinsonisim

أولاً ـ المهدئات والمنومات

Sedatives & Hypnotics

يحتاج الإنسان للنوم، ويعبر عن فترة النوم بطرق مختلفة من أهمها هو التوقيت اليومي الذي يقسم اليوم إلى ٢٤ ساعة. ويعتقد بأنت النمو واستعادة الخلايا الجسمانية لنشاطها يحصل أثناء فترة النوم. ولذلك فإن الربط بين النوم والنمو خلال المراحل الأولى من عمر الطفل مقبول بين عدد كبير من العلماء.

يمكننا أثناء النوم تسجيل التخطيطات التالية:

١ ـ EEG (Electroencephalogram) تخطيط الدماغ.
٢ ـ EOG (Electro-Oculogram) تخطيط لحركة العين.
٣ ـ EMG (Electro-myogram) تخطيط لحركة العضلات المحيطة بالعين، وخاصة عضلة الذقن السفلي.

اعتماداً على التخطيطات السابقة، يمكن أن نتعرف على نوعين من النوم:

أ ـ NREM (Non Rapid Eye Movement)، في هذا النوع يبقى بؤبؤ العين بلا حركة، وكذلك تبقى عضلة الذقن السفلي مشدودة. يكون إفراز هرمون النمو في هذه المرحلة على أعلى مستوى له.

ب ـ REM (Rapid Eye Movement)، يبدي بؤبؤ العين في هذا النوع من النوم وثبات سريعة وتكون عضلة الذقن السفلي مسترخية.

يعتقد بأن مرحلة REM تكون مصحوبة بالأحلام، كما أن حركة بؤبؤ العين

تكون متوافقة مع الأحداث التي تحصل في الأحلام.

في الرجل العادي، تكون مرحلة NREM أولاً، ومن ثم تليها مرحلة REM على فترات متقطعة تقارب التسعون دقيقة. تحتل مرحلة REM حوالي ٢٠ - ٢٥٪ من مجموع وقت النوم. كما أن الرجل العادي يمضي حوالي ثلث عمره بالنوم.

المنوم Hypnotic : هو الدواء الذي يسبب نوماً مشابهاً للنوم الطبيعي.

المهدىء Sedative هو الدواء الذي يقلل من الإثارة والفزع.

المهدئات تستخدم لتهدئة المريض كما في الحالات التالية:

١ - في الحالات الشديدة والصعبة، والتي يقع الإنسان فيها تحت ضغط وشد عصبي.
٢ - في بعض حالات ارتفاع ضغط الدم.
٣ - لتقوية مسكنات الألم.
٤ - في بعض حالات الصرع.
٥ - التخدير العام لإجراء العمليات الجراحية

تصنيف المهدئات والمنومات classification of Hypnotics

١ - مشتقات اليوريا Urea derivatives :

أ - مشتقات اليوريا الثنائية Diureides مثل Barbiturates

ب - مشتقات اليوريا الأخرى Related ureides مثل Methypyrolone, Glutethimide

٢ - الكحولات Alcohols مثل Methylprylone, Chloralhydrate

٣ - الألديهيدات Aldehydes مثل Paraldehyde

٤ - Acetylated carbinols مثل Ethinamate, Ethychlorvynol

٥ - Benzodiazepines مثل:

Flurazepam, Diazepam
Nitrazepam, Clonazepam

٦ ـ متفرقات Miscellaneous مثل :

Antihistaminics, Methaqualone
Scopolamine

٧ ـ ايونات غير عضوية Inorganic ions مثل Bromide

٨ ـ المنـومـات المسكنـة Anodyne hypnotics هذه الأدوية مثل Morphine, Pethidine إضافة إلى أثرها المسكن للألم، فإن لها تأثيراً تنويمياً.

الباربيتورات Barbiturates

وهي مشتقـة من حمض البـاربيتـوريك Barbituric acid والـذي ينتج عن إزالة جزيء الماء بعد تفاعل اليوريا مع حمض المالونيك

```
Urea  +  Malonic acid
      |
      |---------> H2O
      ↓
Barbituric acid    O
                   ||
        H  ——————  C            R1
        N          6    \     /
       /1                 5C
O = C2                   /    \
       \3          4    /       R2
        N  ——————  C
        H          ||
                   O
```

ـ عندما تزداد الذائبية في الدهن، يصبح المفعول أسرع ومدة التأثير أقل، ومفعوله كمنوم أكثر.

ـ قد تستبدل ذرة الأكسجين رقم٢ بكبريت فيصبح المركب أقصر مفعولاً وأكثر ذائبية في الدهن.

تضيف الباربيتورات حسب المفعول، ومدة المفعول إلى :

١ ـ قصيرة المفعول جداً Ultrashort acting ، مثال :

Methohexitone, Thialbarbitone, Kemithol, Thiopental

مفعوله خلال نصف دقيقة (٣٠ ثانية) ويدوم مدة نصف ساعة.

يستخدم بالحقن الوريدي مثل التخدير العام .
يستخدم منه ملح الصوديوم .

٢ ـ قصيرة المفعول Short acting ، مثال :

Hexobarbitone, Flexobarbital, Secobarbital

مدة التأثير تقريباً ساعتين ، تستخدم للحث على النوم .

٣ ـ متوسطة التأثير Intermediate acting ، مثال :

Cyclobarbitone, Pentobarbitone, Amylobarbitone, Allobarbitone, Butabarbital

مدة التأثير من ٣ ـ ٥ ساعات .
تستخدم كمنومة .

٤ ـ طويلة المفعول Long acting ، مثال :

Mephobarbitone, Phenobarbital, Barbital, Methobarbitone

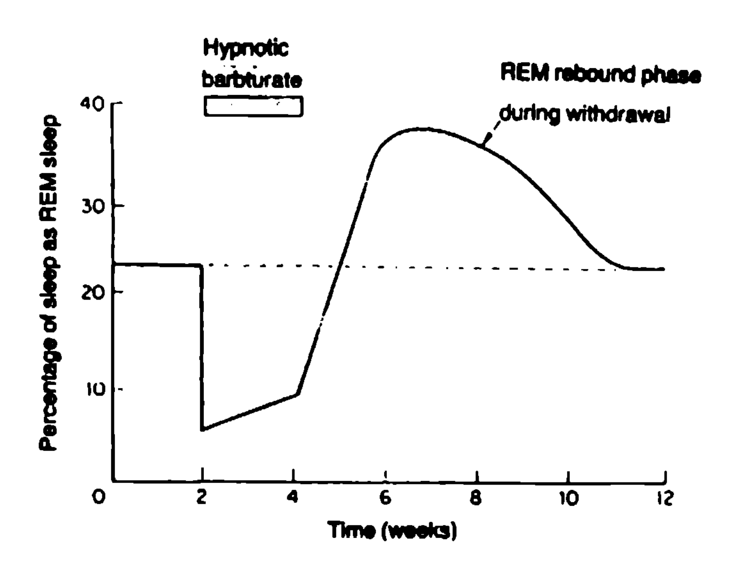
مدة التأثير تقريباً ٨ ساعات أو أكثر .
تستخدم كمهدئة ومنومة ، وبجرعة قليلة كمضادة للصدع .

الاستخدام الطبي Therapeutic use

١ ـ مهدىء ومنوم :
قصيرة المفعول مهدئة .
طويلة المفعول منومة .
٢ ـ في علاج الصرع مثل Phenobarbital خاصةً في حالات الطوارىء التي تحتاج لتهدئة سريعة .
٣ ـ كأدوية مساعدة في حالات التخدير العام مثل Thiopental
٤ ـ في بعض الحالات لتقليل الوذمة الدماغية وبالتالي الحماية من الإصابة بجلطة الدماغ لأن هذه المشتقات تقلل من استهلاك الأكسجين في القشرة الدماغية .
٥ ـ لأنها تنشط أنظيمات الكبد ، فهي تستخدم في علاج الصفار Hyper bilirubinemia خاصة عند حديثي الولادة .

Table 6.1: Commonly used barbiturates

Name	Preparation	Sedative (mg.) 3-4 times daily	Hypnotic single dose (mg.)
Long-acting			
Barbitone sodium I.P. (Chemotensyl)	300 mg. tab.	–	300-600
Phenobarbitone I.P. (Gardenal, Luminal)	30, 60, 100 mg. tab.	15-30	100-200
Phenobarbitone sodium (Gardenal inj.)	200 mg. inj.	–	60-200 I.M.-I.V.
Intermediate-acting			
Butobarbitone (Soneryl)	100 mg. tab.	30	100-200
Cyclobarbitone I.P.	200 mg. tab.	50	200-400
Pentobarbitone sodium I.P. (Nembutal)	30, 50, 100 mg. capsules	30-50	100
	50 mg/ml. inj.	–	50-100
Allobarbitone (Dial)	100 mg. tab.	30	100-200
Amylobarbitone sodium I.P. (Amytal)	60 mg. tab.	30	100-300
Short-acting			
Secobarbitone sodium I.P. (Quinalbarbitone, Seconal, Shortal, Lipaton)	100 mg. tab. 4 mg./ml. elixir 250 mg. inj.	30	100-200



رسم يوضح تأثير المنومات الباريتورية على فترة النوم (REM)

الآثار الجانبية Side effects

١ ـ اضطرابات هضمية وصداع.
٢ ـ في الجرعات الكبيرة تسبب تثبيطاً للقشرة الدماغية.
٣ ـ اضطرابات جلدية، ووجود هيموغلوبين Porphyria في البول، ويصبح لون اللثة أزرق ويحدث نزيف فيها.
٤ ـ الاعتماد النفسي والعضوي، وحتى قد تظهر على المريض أعراض انقطاع النفس عند التوقف عن أخذ الدواء.

التسمم بالباربيتورات:

أعراض التسمم: غيبوبة، تثبيط التنفس، انخفاض ضغط الدم، هبوط الكلى، يقلل الانعكاسات الطبيعية.

علاج التسمم: تنفس صناعي، غسيل للمعدة، قلونة للبول.

التأثيرات الدوائية للباربيتورات:

- تثبيط الجهاز العصبي المركزي، ولكنها ليست مسكنة للألم.
- تقليل فترة المنوم المعروفة ل (REN) Rapid eye movement
- مضادة للاختلاجات.
- تثبيط التنفس.
- خفض ضغط الدم ومعدل ضربات القلب إذا أُعطي بجرعة كبيرة، وقد يؤدي إلى انهيار الدورة الدموية.
- تزيد عمل الأنظيمات في الكبد، لذلك تزيد من استقلاب الأدوية الأخرى مثل:

Phenytion, Anticoagulant, Digitoxin, Theophyllin

- تؤدي لحدوث Porphoria

الحركية الدوائية :

- تمتص من القناة الهضمية بصورة جيدة .
- ترتبط ببروتينات الدم بدرجات مختلفة ، وتتوزع في مختلف أنحاء الجسم وخاصة في الجهاز العصبي المركزي .
- تختلف في العمر نصف الزمني .
- تطرح في الأغلب عن طريق الاستقلاب في الكبد وبصورة أقل عن طريق الطرح الكلوي .
- تعبر المشيمة .

مضادات الاستطباب Contra-Indication

١ ـ هبوط في الرئة والالتهاب الرئوي الحاد .

٢ ـ هبوط الكبد ، وبصورة أقل هبوط الكلى .

٣ ـ Porphyria

المنومات غير الباربيتورات Non-Barbiturate Hypnotics

```
          Cl
          |
Cl  —  C  —  CH (OH)2
          |
          Cl
```

١ ـ Chloralhydrate :

- مهدىء بجرعات قليلة ومنوم بجرعات أكبر .
- منوم آمن ومفعوله يشبه الباربيتورات .
- يبدأ مفعوله خلال ٣٠ دقيقة ويستمر حتى ٦ ساعات .
- يستخدم في الأطفال وكبار السن بجرعة ٥, ـ ١ غم .
- في الكبد يتأكسد إلى Trichloroethanol والذي بدوره فعال كمنوم .
- يزيد مفعوله بوجود الكحول .
- طعمه سيء ويسبب اضطرابات هضمية ، وقد يؤدي لحدوث الإدمان .

- يسبب بدء النوم ولا يتدخل في استمرارية النوم.

أعراضه الجانبية:

دوار، صداع، غثيان، قيء، احتمال وإدمان.

مضادات الاستطباب:

أمراض الكلى والكبد.

٢ - Paraldhyde

- ثلاثي لمادة استيل دهايد Acetyldehyde . سائل.
- مفعوله يشبه الباربيتورات والكحول والكلورالهيدريت.
- يبدأ مفعوله خلال ١٥ دقيقة، ويستمر لمدة ٤ - ٨ ساعات.
- يمكن استخدامه في المرضى الذين يعانون من هبوط الكلى وهبوط الكبد لأنه يطرح عن طريق الرئتين.
- يستعمل للمرضى الذين يعالجون من الإدمان على الكحول.
- على الرغم من حسناته وخصائصه إلاّ أن استعماله في المستشفيات محدود، بسبب طعمه السيء، ورائحته الكريهة، وتخريشه للقناة الهضمية.
- الإدمان والأعراض الجانبية قليلة جداً.
- لا يعطى للمرضى الذين يعانون من أمراض الرئتين، والقرحة المعدية.
- يعطى بالفم والزرق، ويعطى بالشرج مع زيت الزيتون.
- يستعمل أيضاً كمضاد للتشنجات.

٣ - Benzodiazepires

يفضل استخدامه كمنوم على الباربيتورات للأسباب التالية:

- آمن Safe ، حيث أن هناك فرق بين الجرعة العلاجية والسامة. أي أنه يتمتع بمنسب علاجي واسع.

ـ لا تسبب الإدمان مثل الباربيتورات.
ـ لا تؤثر على REM .

مجموعة Benzodiazepin

وأكثر هذه المجموعة استخداماً كمنوم هو Nitrazepam, Flurazepam

أ ـ Flurazepam :

ـ يعتبر حالياً العقار المثالي كمنوم، ويفضل على الباربيتورات، وقد تم استخدامه طبياً منذ ١٩٧٠، وهو فعال في أكثر حالات الأرق التي تمتاز بصعوبة البدء في النوم، أو الاستيقاظ مبكراً.
ـ القابلية للإدمان عليه قليلة، كما أن استعماله للانتحار صعب، لأن جرعته السامة كبيرة.
ـ عند استعماله، ينام المريض ٧ ـ ٨ ساعات مع أحلام طبيعية، وبالنسبة لفترة النوم (REM) لا يحدث فيها تغير.
ـ يمتص بصورة جيدة من القناة الهضمية، ويبدأ مفعوله بعد ٢٠ دقيقة. يستقلب في الكبد ويتحول إلى مادة فعالة، لذلك مفعوله طويل.
ـ الجرعة المستخدمة ١٥ ـ ٣٠ ملغم، وقد يستخدم لفترة طويلة (٢٨ يوماً).

أهم أعراضه الجانبية:

دوار، تعب، تعثر في الكلام والحركة (في أحيان قليلة يسبب تهيجاً).

ب ـ Nitrazepam (Mogadon)

الجرعة: ٢,٥ ـ ١٠ ملغم.

٤ ـ Methaqualone

ـ هذا الدواء له مشاكل أكثر من الباربيتورات، لأن المرضى يفضلون استخدامه، لأنه

يعطي شعور بالنشوة وهو منبه جنسي، لذلك يكثر الإدمان عليه.

- لا يستخدم في حالة الحمل أو للمرضى المصابين باكتئاب، لأنه يسبب تثبيطاً ذهنياً ورغبةً بالانتحار.
- يبدأ مفعوله خلال ٣٠ دقيقة، ويستمر مفعوله لمدة ٦ ـ ٨ ساعات.
- جرعته المهدئة ٧٥ ـ ١٠٠ ملغم/ ثلاث مرات يومياً.

وكمنوم ١٥٠ ـ ٣٠٠ ملغم قبل النوم.

الأعراض الجانبية:

دوخة، صداع، اضطرابات في القناة الهضمية، فقدان الشهية، هبوط في الضغط، زيادة في ضربات القلب.

ثانياً ـ مسكنات الألم

Analgesics

الألم هو إحساس غير مريح أكثر من يستشعره بوضوح هو المريض نفسه. ومما لا شك فيه فإن الألم هو الإنذار الأول لحصول اضطراب ما إمّا في داخل الجسم أو في محيطه، وبذلك يعتبر الألم كعملية وقائية. وعلى كل حال، فإنه إذا ما وقع يحتاج إلى تخفيف، والتخفيف السريع للألم يبهر المريض. ومن المعروف أن مستقبلات الألم موزعة في جميع أنحاء الجسم.

سريرياً يمكن أن يكون الألم:

١ ـ **سطحي (Superficial)**: وهذا الألم يمكن أن ينبع من الجلد، ومن الغشاء المخاطي الخارجي، ويكون على شكل وخزي Pricking ويسمى Cutaneous، وكذلك يمكن أن يكون جسدياً أو بدنياً Somatic ويكون أيضاً على شكل وخزي، وينبع من الأعضاء الداخلية كالعضلات، العظام والمفاصل.

٢ ـ **لا إحشائي Deep Non-Visceral**: وهذا الألم يكون على شكل ثقيل وعميق وممل، وعادة ما يكون مصحوباً بأحاسيس مرضية، وأحياناً ما ينتقل إلى أماكن أخرى Referred pain. ويكون منبعه من العضلات، المفاصل، الغضاريف أو العظام.

٣ ـ **إحشائي Visceral**: ألم طويل ومزعج، وغالباً ما يكون Referred وغالباً ما يكون مصحوباً بتعرق، غثيان وهبوط في الضغط. وكذلك يكون مصحوباً بتصلب العضلات وزيادة في نشاطها، ويمكن أن يحصل نتيجة للتشنجات Spasm،

قلة الأكسجين لعضلة القلب Ischemia ، التهابات Inflammation

٤ ـ **الألم المحول** Referred pain : ألم عميق سواء كان إحشائياً أو بدنياً ، وغالباً ما يساء فهمه حيث يشك بأنه قادم من مكان الإحساس به ، ولكنه في الحقيقة يكون مصدره مكاناً آخر. مثل الألم في عضلة القلب الذي يظهر على اليد اليسرى.

المسكنات Analgesics

هي تلك الأدوية التي تخفف الألم من دون فقدان الوعي ، ويمكن تصنيف المسكنات إلى التالي :

١ ـ **المسكنات المخدرة** Narcotic Analgesics : تلك الأدوية التي عندما تسكن الألم تؤدي أيضاً إلى تثبيط الجهاز العصبي المركزي ، وتنقسم هذه الأدوية إلى :

أ ـ قلويدات الأفيون الطبيعية Natural opiates مثل :

Codeine, Morphine

ب ـ مشتقات الأفيون شبه التصنيعية Semi Synthetic Opiates مثل :

Dihydromorphinone, Heroin

ج ـ بدائل المورفين التصنيعية Synthetic Morphine Substitutes مثل :

Methadone, Pethidine

٢ ـ المسكنات غير المخدرة Non-narcotic analgesics

تصنيف المسكنات الخافضة للحرارة المضادة للالتهاب

Classification of Analgesics, Antipyretics, Anti-inflammatory

١ ـ مجموعة الساليسيلات Salicylates مثل :

Salicylamide, (Aspirin) Acetyl salicylic acid

٢ ـ مشتقات بارا امين الفينول Para-amino Phenols مثل :

(Panadol, Revanin) Paracetamol, Phenacetin

٣ ـ مشتقات Pyrazolone مثل : (Tandril) Phenylbutazone

٤ ـ Indomethacin

٥ ـ متفرقات Miscellaneous :

أ ـ مشتقات حامض البروبيونيك Propionic acid derivatives مثل :

(Balkaprofen, Ibugesic, Brufen) Ibuprofen

Fenbrofen

(Proxen) Naproxene

(Profenid) Ketoprofen

ب ـ مشتقات Arylacetic acid مثل :

(Diclogesic, Inflaban, Voltaven) Diclofenac, Alcofenac

جـ ـ مشتقات Anthranilic acid مثل :

(Dysman, Ponstan) Mefenamic acid

(Arlef) Flufenamic acid

د ـ متنوعات مثل :

(Sindac, Clinoril) Sulindac

(Sedagesic, Glifenan) Glifenine

(Roxam, Feldene) Piroxicam

أ ـ المسكنات الخافضة للحرارة (Analgesic + Antipyretics)

المسكنات الخافضة للحرارة أدوية تسكن الألم معتدل الشدة، وتخفض الحرارة المرتفعة، حيث لا تؤثر على حرارة الجسم إلاّ إذا كانت مرتفعة، وهي أيضاً تخفض الحرارة دون أن تزيل أسبابها.

١ ـ الساليسيلات Salicylates

إن حامض السليسليك Salicylic acid يستعمل فقط استعمالاً موضعياً (Local). أمّا مشتقاته التي تحدث تأثيراً مسكناً وخافضاً للحرارة هي : Acetylsalicylic acid (Aspirin) و Sodium Salicylate.

إن الأسبرين مسكن خافض للحرارة مضاد للالتهاب، ويُعد من أحسن المسكنات الخافضة للحرارة وأكثرها استعمالاً، نظراً لانخفاض سميته، ورخص أسعاره، وتوفره.

- في الولايات المتحدة يستعمل منه ٣٠ طناً يومياً.
- في بريطانيا حوالي ٤٠٠٠ مليون قرص سنوياً.

١ ـ الأسبرين Aspirin = (Remin, Aspro) Acetyl Salicylic Acid

أكثر هذه المجموعة استخداماً وشيوعاً في العالم.

التأثيرات الدوائية للأسبرين:

١ ـ مسكن للآلام: الآلام العضلية، الصداع، المفاصل، ولكن لا يصلح للآلام الحشوية والقلبية. والجرع الكبيرة منه لا تؤثر على الذاكارة والوعي، ولا تحدث الإدمان.

٢ ـ خافض للحرارة، يقلل الحرارة في المرضى المصابين بارتفاع في درجة الحرارة وهذا التأثير ناتج عن تأثير الأسبرين على الأعصاب الحساسة للحرارة في منطقة تحت المهاد، بحيث تعود لعملها الطبيعي. ويحدث التعرق عادة عند استعمال الأسبرين لهذه الغاية.

ملاحظة: عند التسمم بالأسبرين ترتفع درجة الحرارة نتيجة تأثيره على تفاعلات الأكسدة في الخلايا Oxidative phosphorylotion

٣ ـ مضاد للالتهاب ومضاد للروماتيزم:
يعتبر الأسبرين من أكثر الأدوية استخداماً في الالتهابات الرثوية وحمى الروماتيزم حيث يؤدي إلى تقليل التورم في المفاصل ويقلل الألم والحرارة.

٤ ـ زيادة طرح حامض البول Uric acid
بجرعة قليلة تؤدي السلسيلات إلى تثبيط طرح حامض البول. ولكن بجرع كبيرة تثبط أيضاً عملية إعادة امتصاص حامض البول مما يؤدي في النهاية إلى انخفاض نسبة حامض البول في الدم. ومع ذلك فإن الأسبرين لا يستخدم في

علاج النقرير بسبب الجرعة العالية المطلوبة والتي تحدث أعراضاً سمية، وبسبب توفر أدوية أفضل منه.

٥ ـ يقلل الأسبرين من تجمع الصفائح الدموية مما يؤدي إلى تميع الدم. لذلك يستخدم الأسبرين ١٠٠ ملغم يومياً كوقاية من حدوث الجلطات.

٦ ـ يرتبط الأسبرين وغيره من السلسيلات ببروتينات الدم، ويزيح غيره من الأدوية عن الارتباط بالبروتينات، مما يؤدي لزيادة فعاليتها. مثلاً مضادات التخثر الفموية Warforin وخافضات السكر الفموية Glibenclamide

الحركية الدوائية:

يمتص بصورة كبيرة من المعدة والأمعاء، ويستقلب بسرعة كبيرة في البلازما بواسطة انظيم Esterase ، وبعد حوالي ٩٠ دقيقة يصبح تركيز أستيل السليسلات في الدم قليلاً جداً بسبب تحولها إلى السليسلات. يستقلب في الكبد، ويختلف الاستقلاب بين فرد وآخر كما أنه يعتمد على الجرعة المستعملة، والجرع الكبيرة تحتاج لزمن أطول حتى تطرح.

يطرح في البول ويزداد طرحه إذا كان البول قلوياً.

الأعراض الجانبية:

ـ تخريش للمعدة: غثيان وحرقة في المعدة، وقد يؤدي لنزيف معدل.
ـ طنين في الأذن، ويقلل من السمع، وخاصة في كبار السن، وهذه الآثار رجعية.
ـ سمية على خلايا الكبد، وهذه السمية رجعية.
ـ تحسس: ضيق في التنفس، هبوط الضغط.

التسمم الحاد بالأسبرين:

الجرعة القاتلة من الأسبرين ٢٠ غم يومياً.

أعراض التسمم الحاد: احمضاض الدم، تهيج، اضطرابات نفسية، حرارة،

غيبوبة، انهيار الدورة الدموية، نزيف معدي معوي.

علاج التسمم الحاد:

غسيل المعدة، قلونة البول، استعمال مدر بولي. المحافظة على التنفس والضغط والحرارة.

الجرعة والمستحضرات Preparation & Doses

الجرعة العادية ٣٠٠ ملغم (أقراص)، ٩٠٠ ملغم/ كل ٣ ـ ٤ ساعات لعلاج الآلام الخفيفة، وارتفاع درجة الحرارة.

في حالة التهابات المفاصل: ٤ غم يومياً (تحقق تركيزاً في الدم ٢٠ ـ ٣٠ ملغم/ ١٠٠ مل دم.

ملاحظة: يستعمل مع الأسبرين بعض الأحيان مضاد حموضة حتى يقلل من تأثيره على القناة الهضمية مثل (Ascriptin)

ملاحظة: لا يعطى الأسبرين للأطفال دون سن ١٥ لأنه يؤدي إلى ظهور أعراض تشبه مرض يعرف بـ Rey's Syndrom

استعمالاته:

١ ـ يستعمل لتسكين الآلام الخفيفة مثل: الصداع Headache ، وآلام الأسنان Toothache ، وآلام العصبي Neuralgia .

٢ ـ يستعمل في علاج الحميات الخفيفة كالتي تصاحب الزكام Cold ، والانفلونزا Influenza حيث يخفض الحرارة، ويسكن الصداع وآلام العضلات.

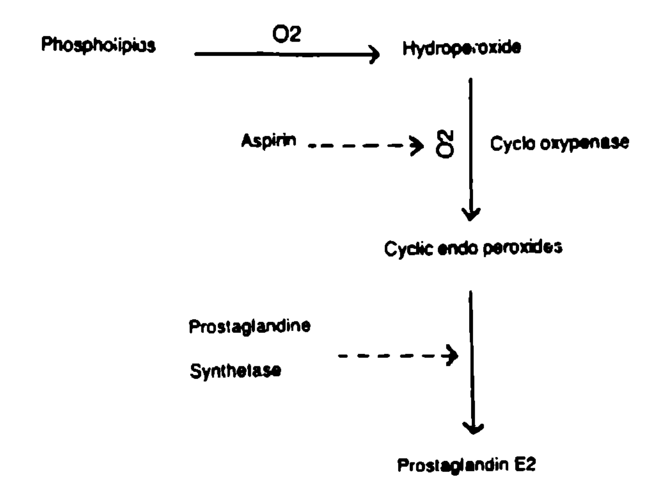
٣ ـ يستعمل في علاج الروماتيزم Rheumatism والتهاب المفاصل نظير الروماتيزمي (نظير الرثوي) الحاد أو المزمن، حيث يسكن آلام المفصل، ويخفض حرارته، ويزيل تورمه، ويحسن من حركته.

٤ ـ يستعمل في علاج التهاب الكيس الطردي Bursitis ، وعلاج اللمباجو Lumbago (ألم روماتزمي في الفقرات القطنية "Lumbar" ، وعرق النسا Sciatica ، وآلام الحيض.

يعطى كمسكن خافض للحرارة بجرعة ٣٠٠ ـ ١٠٠٠ ملغم بالفم. تكرر حسب الحاجة بحد أقصى ٤ غم يومياً.
أمّا في علاج الروماتيزم الحاد، فيعطى من ٤ ـ ٨ غم يومياً على جرعات، وللأطفال يعطى ٦٥ ملغم/كغم من وزن الطفل.

تقتصر غالباً على الارتباك المعوي، وزيادة حموضة المعدة، والغثيان. أمّا إذا استعمل بجرعات كبيرة مثل حالات الروماتزم، فقد يسبب طنين في الأذن. وقد يحدث نزيفاً في الجهاز الهضمي.

لذلك يجب الحذر الشديد عند إعطائه لمريض مصاب بقرحة المعدة والاثني عشر، أو مريض عنده نزيف، أو ربو قصبي، أو فشل كلوي.



ـ مخطط يبين تكوين البروستاغلاندين ومفعول الأسبرين ـ

٢ ـ مشتقات Para - aminophenol :

مثل :

(Dolomol, Revanin, Ponadol, Jopadol, .Pamol) Acetaminophen

* Paracetamol

هذا الدواء ليس له تأثير كمضاد للالتهاب أو الروماتيزم. لا يؤثر على الصفائح الدموية، ولا يؤثر على حامض البول، وله تأثير مثبط للجهاز العصبي المركزي، ويمتاز عن الأسبرين بعدم تخريشه للقناة الهضمية، لذلك يستخدم كبديل عن الأسبرين في مرضى القرحة المعدية، أو مرضى لا يحتملون الأسبرين. يرتبط ببروتينات الدم، ولكن بصورة أقل بكثير من الأسبرين.

أهم أعراضه الجانبية :

سمية على الكبد إذا تناول المريض أكثر من ١٠ غم في اليوم.

ملاحظة : أحد أفراد هذه المجموعة يدعى Phenacetin وهو لا يستخدم حالياً بسبب تأثيره على الكلية حيث يسبب تلفاً والتهاباً في الكلية.

الاستعمالات :

تسكين آلام الصداع، وآلام العضلات، وآلام المفاصل، ولتخفيف الحمى المصاحبة للانفلونزا والزكام والتطعيم. بعض الأحيان يستخدم Paracetamol مع الأسبرين، ومع الكافيين للحصول على تأثير متآزر.

جرعة الباراستيامول : ٣٠٠ ـ ١٠٠٠ مغلم كل ٤ ساعات بحد أقصى ٤ غم يومياً. ١٥ غم مرة واحدة تسبب الوفاة.

٣ ـ (Tandril) Phenylbutazone :

أحـد مشتقـات Pyrazolone . مضاد فعال للالتهاب، استخدامه قليل ويترك للحـالات التي لا ينفع منها غيره بسبب سميته الشديدة. عمره نصف الزمني في الإنســان (٧٢ ساعــة) حيث أنــه يستقلب في الكبـد إلى مادة فعـالـة تدعى Oxyphenylbutozone .

يرتبط بصورة كبيرة ببروتينات الدم.

اضطرابات هضمية (غثيان، حرقة، قيء). وقد يؤدي لقرحة معدية، هبوط في الكلى والكبد (نادر)، تثبيط نخاع العظم، وذمة.

الجرعة: ١٠٠ ملغم كل ٤ ـ ٦ ساعات في حالات النقرس.

٤ ـ Indomethacine (Indomin, Indogesic, Indocid)

أحد مشتقات Indolacetic acid ، يشبه الفينل بيتازون Phenylbutazone من حيث تأثيره العلاجي، ويفضل عليه لأنه لا يؤدي لتثبيط نخاع العظم، وأول ما استخدم كان كمضاد للبروتومين، وفيما بعد اكتشف أنه له تأثيراً قوياً جداً كمضاد للالتهاب إذا أعطي مع الذي يعمل على منع طرح الاندوميثاسين، وبالتالي يزيد من تركيزه في الدم · Probenicid .

التأثيرات الدوائية:

خافض للحـرارة، ويمكن استخـدامـه في الحـرارة النـاتجة عن بعض أنواع السرطان مثل Lymphoma .

ـ يقلل من الألم المصاحب للالتهابات فقط.

ـ مضاد فعال للالتهاب: يقلل من التورم وغيره من أعراض الالتهاب.

آلية العمل:

يثبط تكوين Prostaglandine كما يؤثر على تفاعلات الأكسدة في الخلايا.

الحركية الدوائية :

يمتص بصورة جيدة من القناة الهضمية وبسرعة. يتعرض للدورة المعوية الكبدية مما يزيد من تأثيره على القناة الهضمية العمر نصف الزمني (٨ ـ ١٥ ساعة). يرتبط ببروتينات الدم بمعدل ٩٠ ـ ٩٥٪.

الأعراض الجانبية :

تحدث في ٥٠٪ من المرضى، و ٢٠٪ منهم لا تكمل العلاج به. أهم أعراضه الجانبية : اضطرابات هضمية، صداع، حساسية. قرحة في الجهاز الهضمي.

الاستعمال :

التهاب المفاصل، التهاب الفقرات Ankylosing spondylitis ، النقرس الحاد، والالتهاب العظمي المفصلي في الألية، وغيرها من الاضطرابات العضلية الهيكلية.

الجرعة :

- كبسولات ٢٥ ملغم، ٥٠ ملغم (٢ ـ ٣ مرات يومياً بعد الأكل).
- تحاميل ٨٠٠ ملغم مساءً.
- كبسولات مديدة التأثير ٧٥ ملغم كل ١٢ ـ ٢٤ ساعة.

٥ ـ تولماتين Tolmetin

من مشتقات Indoacetic acid ، يشبه الاندوميثاسين من حيث الاستخدام، إلاّ أنه أفضل امتصاصاً وأقصر مفعولاً. نصف العمر: ساعاة تقريباً.

لا يرتبط ببروتينات الدم، وليس له تداخلات، ولا يخرش الجهاز الهضمي.

جرعته : ٤٠٠ ملغم ٣ مرات يومياً.

٦ ـ نابروكسين Naproxene (Proxen)

امتصاصه جيد من القناة الهضمية، نصف العمر ١٣ ساعة. يرتبط بنسبة كبيرة ببروتينات الدم، ويستخدم في علاج التهاب المفاصل، وألم المفاصل الناتج عن النقرس. له تأثير ممتاز كمسكن للألم.

آليته:

تشبه الاندوميثاسين (يقلل من تضيع البروستجلاندين). له تأثير بسيط كمميع للدم.

أهم آثاره الجانبية:

غثيان، دوخة، اضطرابات هضمية.

ملاحظة: يفضل عدم إعطائه خلال الحمل أو الإرضاع أو للأطفال دون ١٥ سنة.

٧ ـ Ibuprofen (Balkaprofen, Ibugesic, Remofen, Brufen)

مسكن خافض للحرارة ومضاد للالتهاب.

آليته في العمل مثل آلية الأسبرين: يزيل الألم بسرعة، ويزيل التورم، ويرخي العضلات، وبذلك يعيد المفاصل إلى حركتها الطبيعية.

الاستعمالات:

- الحالات الحادة والمزمنة من التهاب المفاصل نظير الروماتيزمي.
- الالتهاب العظمي المفصلي.
- التهاب الفقرات التصلبي.

الأعراض الجانبية:

تخريش معدي، غثيان، قيء، صداع، دوخة، طفح جلدي، حكه.

الجرعة: ٠,٦ - ١,٢ غم يومياً على ٣ أو ٤ مرات بعد الأكل، ويمكن زيادة الجرعة كحد أقصى ٢,٤ غم يومياً. ويتوفر بعيار ٢٠٠، ٤٠٠، ٦٠٠ ملغم.

ملاحظات:

١ - إذا كان المريض يعاني من تحسس للأسبرين يفضل عدم إعطائه هذا الدواء.

٢ - تخريشه المعدي أقل من الأسبرين بكثير.

٨ - مشتقات Pyralazone

أ - Aminopyrine

ب - Antipyrine

لا يستخدمان حالياً لأنهما يؤديان لفقر الدم اللاتكويني.

ج - Phenylbutazone

وهو مسكن خافض للحرارة، ومضاد للالتهاب. يشبه الأسبرين في مفعوله، ولكنه أقوى منه، وسميته أكثر.

وله مفعول خافض للحرارة في بعض الحالات حيث لا ينفع فيها الأسبرين مثل Hodgkin's disease (تضخم الغدد الليمفاوية والطحال). وهو كذلك أكثر فعالية، وأقوى من الأسبرين كمسكن في حالات التهاب المفاصل.

استعمالاته:

١ - التهاب المفاصل نظير الروماتزمي Pheamatoidarthritis

٢ - التهاب الفقرات التصلبي Ankylosing spondylitis

٣ - داء النقرس الحاد Acute Gout

٤ - الالتهاب العظمي المفصلي Osteoasthritis

٥ - التهاب الوريد التجلطي Thrombophlebitis

الجرعة: يعطى بالفم ٣٠٠ ـ ٦٠٠ ملغم يومياً على ٣ جرعات، ويعطى مع الحليب أو مضادات الحموضة أو بعد الأكل وذلك لمدة يومين ثم تخفض الجرعة إلى ١٠٠ ملغم مرتين أو ثلاث يومياً.

للأطفال ٥ ـ ١٠ ملغم/كغم يومياً على جرعات. ويعطى عن طريق الشرج ٢٥٠ ملغم مساءً وتكرر صباحاً إذا لزم، ويعطى بالعضل ٦٠٠ ملغم كل يومين أو ثلاثة.

آثاره الجانبية:

تظهر أعراضه الجانبية في حوالي ٥٠٪ من المرضى الذين يستعملونه، وحوالي ١٥٪ منهم تكون أعراضه شديدة.

لذلك يفضل عدم استعماله الآن بعد فشل الأدوية الأخرى، ويسبب الغثيان والقيء وتقرح في المعدة ونزيف فيها، ويسبب أيضاً الوذمة Oedeme بسبب احتباس الملح Na retention ، ويسبب جفاف الفم، والتهاب واضطراب الرؤيا، والأرق. ونادراً ما يسبب غياب كريات الدم المحبية Agranalocytosis ، ونقص الصفائح الدموية thrombocytopenio ، وفقر الدم اللاتكويني A plastic anemia ، والهبوط الكلوي. وقد اتخذ قرار بوقف استعماله في الأردن.

٩ ـ Butazolidin, Tomanor, Butacinal, Butacote

أوكسفين بيوتازون Oxyphen butazone

وهو أحد مشتقات فنيل بيوتازون، وله نفس مفعوله كمسكن وخافض للحرارة، ومضاد للالتهاب. وله نفس استعمالاته ونفس الآثار الجانبية، إلّا أنه أقل تخريشاً للمعدة والأمعاء.

يعطى بجرعات ٣٠٠ ـ ٦٠٠ ملغم يومياً على ٣ جرعات مع الطعام أو الحليب. ويعطى على شكل تحاميل ٢٥٠ ملغم مرة أو مرتين يومياً. وقد اتخذ قرار بوقف استعماله في الأردن Tondril

١٠ ـ حامض مفناميك (Dysman, Ponston) Mephenamic acid

وهو مسكن خافض للحرارة، مضاد للالتهاب، يفيد في علاج الألام البسيطة والمتوسطة كالصداع وآلام الأسنان، والآلام الروماتزمية والعضلية، ويفيد في علاج آلام الحيض.

ينصح باستعماله لمدة لا تزيد عن أسبوع.

ويجب أن لا يعطى للأطفال أقل من ١٤ سنة.

الجرعة: يعطى بالفم ٥٠٠ ملغم جرعة أولى، ثم ٢٥٠ ملغم كل ٦ ساعات عند اللزوم، ويعطى بعد الأكل.

أعراضه الجانبية:

النعاس، الدوخة، الصداع، الغثيان، وتقرح المعدة. Ponstan cap.

١١ ـ دايبايرون Dipyrone = ميتاميزول Metamizol

هو مسكن خافض للحرارة، يسكن الألام وخاصة الروماتيزمية وآلام عرق النسا، واللمباجو، والألم العصبي، والصداع.

يعطى بالفم بجرعة ٠,٣ ـ ١ غم ٣ مرات يومياً.

يعطى بالزرق العضلي وتحت الجلد ٠,٥ ـ ١ غم.

يعطى بالوريد ببطء بجرعة أقصاها ٠,٥ غم.

آثاره الجانبية:

١ ـ اضطرابات جلدية مثل احمرار الأصابع وراحة اليد والفم.

٢ ـ اضطرابات هضمية: غثيان، قيء، ومغص في البطن.

٣ ـ اضطرابات بولية.

٤ ـ ازرقاق ودوار وعرق غزير وغيبا الكريات محببة Agranulocytosis . وقد صدر في الأردن قرار بمنع استعماله.

١٢ ـ Diclofenac Na (Diclogesic, Inflaben, Voltaren)

هو أحـد مشتقـات Prenylacetic acid ، وهـو من مضادات الالتهاب الفعالة، ويفوق في مفعوله الأسبرين. كما أن تأثيره على المعدة أقل من الأسبرين. عمره نصف الزمني ١,٥ ساعة. يمتص بصورة جيدة ويستقلب في الكبد.

الأعراض الجانبية:

اضطرابات هضمية، طفح جلدي وصداع.

آلية العمل مثل الأسبرين.

يتوفر منه في الأسواق تحاميل، أقراص عادية، أقراص طويلة المفعول، وحقن عضلية.

اسم الدواء	الجرعة ملغم/يوم	العمر نصف الزمني/ساعة	الاضطرابات الهضمية	أعراض جانبية أخرى
Aspirin	١٠٠٠ـ٦٠٠٠	٤ـ١٥	+ + + +	طنين في الأذن
Ibuprofen	١٢٠٠ـ٣٢٠٠	٢	+ +	-
Ketoprofen	١٢٠٠ـ٣٢٠٠	٢	+ +	-
Naproxen	٢٥٠ـ٧٥٠	١٣	+	-
Indomethacin	٥٠ـ٢٠٠	٣ـ١١	+ + + +	صداع
Tolmetin	٨٠٠ـ١٦٠٠	١	+ +	-
Phenyl butazone	٢٠٠ـ٨٠٠	٤٠ـ٨٠	+	تغير في مكونات الدم
Oxy butazone	٢٠٠ـ٨٠٠	٤٠ـ٨٠	+	تغير في مكونات الدم
Piroxicam	٢٠	٣٠ـ٨٦	+	-

جدول يبين بعض المسكنات
مضادات الالتهاب الخافضة للحرارة

ثالثاً ـ الأدوية المستخدمة في علاج النقرس

Anti Golt Drugs

النقـرس هو ترسب ملح Urate Na في المفـاصـل خاصـة الأصابع مما يؤدي لحدوث أعراض منها تورم (خاصة في إصبع القدم الكبير) والآلام حادة. وفي حالة النقرس يكون نسبة حامض البول في الدم عادة أكثر من (٧ ملغم٪).

علاج النقرس يكون بالطرق التالية:

١ ـ تخفيف الآلام المصاحبة له.
٢ ـ زيادة طرح حامض البول.
٣ ـ تقليل تصنيع حامض البول.

١ ـ **Colchicine**

قلويد نحصل عليه من جذامير وبذور اللحلاح الخريفي. ليس له تأثير مسكن، كما أنه لا يؤثر على طرح أو استقلاب أو تكوين حامض البول، ولكنه يزيل الألم المصاحب للنقرس الحاد بتأثيره المضاد للالتهاب. يؤخذ بجرعة من ١ ـ ٢ ملغم بالزرق الوريدي مخلوطاً مع ١٥ مل من محلول الجلوكوز، والحد الأعلى للجرعة ٥ ملغم يومياً.

يمكن استخدامه بالفم بجرعة ٦, ٠ ملغم/ساعة حتى تنتهي الأعراض، وتظهر الأعراض السمية (كحد أعلى ٦ ـ ١٠ ملغم يومياً) ويحدث التحسن عادة خلال ٦ ـ ١٢ ساعة.

الأعراض الجانبية

غثيان، قيء، إسهال، مغص، وقد يصاحب الإسهال وجود دم بالجرعة السامة، قد يحدث شلل وخاصة لعضلات التنفس مما يؤدي لحدوث الوفاة.

٢ ـ الأدوية التي تزيد من طرح حامض البول:

- Sulfipyrazone
- Probencid(٥ ملغم) أقراص
- Phenyl butazone

* Probencid

يمتص بصورة جيدة، والعمر نصف الزمني ٦ ـ ١٢ ساعة، أعراضه الجانبية قليلة، ولكن يجب استخدامه لعدة سنوات حتى يعطي التأثير المطلوب.

أهم أعراضه الجانبية: اضطرابات هضمية وحساسية.

هذا العلاج يقلل من طرح البنسلين، والسيفالوسبورين وغيرهما من الأدوية مما يطيل من مدة مفعولها.

* Sulfipyrazone :

يرتبط من حيث الشكل بالفنيل بيتازون. أمّا من حيث التأثير فيشبه Probencid ليس له تأثير مسكن أو مضاد للالتهاب. يستعمل بجرعة قرص (١٠٠ ملغم) كل ٦ ـ ٢٤ ساعة.

أهم أعراضه الجانبية: اضطرابات هضمية، وهي قليلة الحدوث.

٣ ـ الأدوية التي تثبط تكوين حامض البول:

* (Xyloric) Allopurinol

يثبط انظيم Xanthine Oxidaze المهم لتكون حامض البول حسب المعادلة التالية :

$$\text{Hyo xanthine} \xrightarrow[\text{Oxidase}]{\text{Xanthine}} \text{xanthine} \xrightarrow[\text{Oxidase}]{\text{Xanthine}} \text{uricacid}$$

أهم الأعراض الجانبية : (قليلة ونادرة الحدوث) طفح جلدي، اضطرابات هضمية.

ليس له تأثير مسكن أو مضاد للالتهاب.

يتوفر على شكل أقراص ٥٠ ملغم و ١٠٠ ملغم، والجرعة اليومية ١٠٠ ـ ١٥٠ ملغم يومياً.

ملاحظة : الطريقة المثلى لعلاج النقرس هي استخدام مسكن مضاد للالتهاب مع علاج يقلل من نسبة حامض البول.

رابعاً ـ المسكنات المخدرة Narcotic Analgesic

ـ هذه المجمـوعة من الأدوية تمتلك تأثير مسكن قوي، لذلك تستخدم لتخفيف الآلام الشديدة الحادة.

ـ بجرع كبيرة، تثبط هذه الأدوية الجهاز العصبي المركزي، وتؤدي لحدوث النوم.

ـ أهم أعراضها الجانبية: الاعتماد النفسي والعضوي (الإدمان).

قلويدات الأفيون Opium Alkaloids

الأفيون هو المفرز اللبني الذي نحصل عليه من ثمار الخشخاش غير الناضجة بعد عمل شق فيها.

* Morphine :

آلية عمل المورفين:

يغير المورفين من فعل المرريض تجاه الألم، ويزيد من عتبة الألم (Thrreshold) عن طريق تنبيه المستقبلات المورفينية في الدماغ.

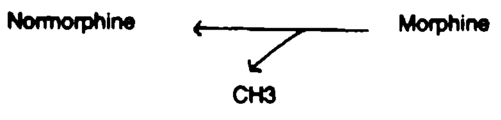
هناك مواد تشبه المورفين موجودة في الجسم تدعى: Encepholines, Endorphines وهذه المواد عبارة عن عديد ببتيدات مسكنة قوية.

تأثيرات المورفين :

- على الجهاز العصبي المركزي : تسكين الآلام ، تهدئة ، نشوة ، دوار.
- تثبيط التنفس لأنه يضيق القصبات .
- خفض ضغط الدم لأنه يؤدي إلى إطلاق الهستامين ، كما أنه يؤثر على ضغط الدم مركزياً .
- غثيان وقيء (مركزياً) .
- تثبيط مركز السعال .
- تضيق في حدقة العين (Pin Point Pupil)
- على القناة الهضمية : يقلل من حركة المعدة والأمعاء مما يؤدي لحدوث الإمساك .
- على الجلد : تعرق ، دفء في الجلد ، ويؤدي إلى احمرار وحكة في مكان الحقن .
- على الجهاز البولي التناسلي : انقباض في العضلات الملساء ، يقلل حجم البول ، يقلل النشاط الجنسي ويزيد الرغبة الجنسية .
- يقلل من إفراز هرمونات الغدة الدرقية ، ويزيد من إفراز Catecholamines

الحركية الدوائية :

- الامتصاص ضعيف من القناة الهضمية ، لذلك يعطى بالزرق (I.M, S.C) أمّا إعطاؤه بالزرق الوريدي فهو أسرع وأكثر خطورة .
- التوزيع واسع في الجسم ، ويصل للجنين (ويؤدي لحدوث تلف لدماغ الجنين) .
- $T_{\frac{1}{2}}$ هي ٢ - ٢,٥ ساعة .
- يستقلب في الكبد إلى Normorphine



أو يرتبط مع Glucouronic acid

الاستعمالات والتأثيرات العلاجية:

١ ـ الجلطة القلبية، لأنه يقلل من الإلم الشديد المصاحب لها ويقلل من عمل القلب.

٢ ـ الوذمة الرئوية الحادة (يقلل من الألم).

٣ ـ قبل العمليات الجراحية.

٤ ـ علاج الإسهال: تستخدم عادة مشتقات المورفين مثل Diphenoxylate (Lomotil)

٥ ـ مغص المرارة مع الاتروبين.

الأعراض الجانبية للمورفين:

غثيان، نقصان وزن وفقدان شهية، إمساك، ارتباك ذهني، تعرق، قيء، التهاب الكبد.

التسمم بالمورفين: Morphine poisoning

أعراض التسمم الحاد: غيبوبة، هبوط التنفس، ازرقاق، تضيق في حدقة العين، هبوط وانهيار الدورة الدموية، صدمة.

السبب الرئيسي للوفاة هو هبوط التنفس، والجرعة القاتلة ٢٠٠ ملغم، ولكن المدمنين يحتملون جرعة أكبر.

علاج التسمم الحاد:

ـ إجراءات مثل غسيل المعدة إذا أعطي فموياً وغيرها من الإجراءات.

ـ إعطاء المريض عقار (Naloxone, Nalorphine)، وهو مضاد للمورفين. يرتبط مع المستقبلات المورفينية بدل المورفين، ويؤدي إلى علاج أعراض المورفين، ويعطى بجرعة ١٠ ـ ١٥ ملغم وريدياً.

التسمم المزمن بالمورفين Chronic Toxicity

الاحتمال عادة يتكون خلال ٢ ـ ٣ أسابيع، ويتبعه عادة الاعتماد والإدمان. والمدمن عادة يتميز بتضيق حدقة العين وحدوث الإمساك.

الأعراض الانسحابية للمورفين:

- بعد ٦ ـ ١٢ ساعة من الجرعة الأخيرة: عدم راحة، تعب، نزول الدموع، سيلان الأنف.
- بعد ١٢ ساعة: تعرق، تشنجات، عضلية، نوم متقطع، آلام في الساق والظهر، حرارة، ارتفاع في ضغط الدم، زيادة في عدد ضربات القلب، توسع في حدقة العين.
- بعد ٤٨ ساعة: غثيان، قيء، إسهال، نقصان الوزن، تشنجات.
- بعد ٧٢ ساعة: تقل الأعراض تدريجياً أو الوفاة.
- بعد ١ ـ ٢ شهر: تعود الأعراض العصبية الذاتية لطبيعتها.

علاج الإدمان المزمن بالمورفين:

- معاهد خاصة.
- إعطاء Methadone وهو عقار يشبه المورفين، يصبح المريض بعد فترة مدمن عليه بدل المورفين، بعد ذلك تقل جرعة Methadone تدريجياً.

*** Codeine , 6(3 - Methyl ether of morphine**

- أضعف كمسكن للألم من المورفين وأقل تهدئة، ونحصل عليه من الأفيون.
- تأثير ضعيف على الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، وبذلك تكون أعراضه الجانبية أقل من المورفين.
- أقل إحداثاً للإدمان من المورفين.
- يثبط مركز السعال، لذلك يستخدم كمضاد للسعال.

- يمتص بصورة جيدة من القناة الهضمية وعمره نصف الزمني ($T_{\frac{1}{2}}$) ٣ ـ ٤ ساعات .

- يستقلب في الكبد ويتحول جزء منه إلى مورفين .

- الجرعة الكبيرة تؤدي لحدوث الاحتمال والإدمان . الجرعة السامة في الأطفال تؤدي لحدوث الاختلاجات .

- يعطى بالفم أو الزرق تحت الجلد بجرعة ١٥ ـ ٦٠ ملغم .

المشتقات التخليقية للمورفين Synthetic Morphin Derivatives

١ ـ بثيدين Pethidine (Mepiridine)

- أقل فعالية من المورفين، وأفضل امتصاصاً، ويتعرض للاستقلاب بمقدار ٥٪ في الكبد .

- أقل بقليل من المورفين كمهدىء، ويثبط مركز التنفس مثل المورفين، ويؤدي لخفض ضغط الدم مثل المورفين، ولكن تأثيره على القناة الهضمية أقل .

- التأثيرات الأخرى مثل تأثيرات المورفين، وكذلك الأعراض الانسحابية مثل المورفين .

الاستعمال :

يستخدم بجرعة ٥٠ ـ ١٠٠ ملغم بالفم على شكل ملح الهيدروكلوريد، أو (S.C, I.V, I.M)

١ ـ يخفف الآلام المتوسطة والحادة، لذلك يستخدم كبديل عن المورفين في هذه الحالات .

٢ ـ يخفف الآلام المصاحبة للولادة بدون أن يؤثر على انقباض عضلة الرحم، لذلك هو الأكثر استخداماً للولادة .

ملاحظة : يمتلك البثيدين تأثير ضعيف كمضاد للاستيل كولين وكمخدر موضعي .

٢ ـ Pentazocine (Sosegen)

ـ مسكن مخدر ضعيف (¼ تأثير المورفين)، كما أنه يمتلك تأثير ضعيف كمضاد للمورفين.

ـ يستخدم على شكل Pentazocine Hcl بجرعة من ٣٠ ـ ٦٠ ملغم بالزرق العضلي وتحت الجلد، والزرق الوريدي، وبالفم.

أهم الأعراض الجانبية:

دوار، غثيان، قيء، نعاس، نشوة، رفع ضغط الدم، تسارع القلب.

الاستعمال:

مثل المورفين لتخفيف الآلام المتوسطة والحادة بعد العمليات الجراحية، أو مع التخدير.

٣ ـ Dextropropoxyphene (Dolostop) (Algaphan)

ـ الاستعمال الطويل لجرع عالية يؤدي لحدوث الإدمان.

ـ أهم الأعراض الجانبية: غثيان، قيء، إمساك، دوار، دوخه.

الاستعمال:

١ ـ تخفيف الآلام الخفيفة والمتوسطة.

٢ ـ يستخدم عادة مع غيره من المسكنات المضادة للالتهاب، أو المسكنات الخافضة للحرارة، مثل Dolostop D.S

ملاحظة: بداية المفعول وطول المفعول لهذا الدواء تشبه الكودئين، ولكن تأثيره كمسكن أضعف من الكودئين.

٤ ـ ميثادون Methadone

ـ الاستعمال الطويل يؤدي لحدوث الإدمان، ولكن الإدمان عليه أقل من الإدمان على المورفين، وأسهل للعلاج.

ـ لا يستخدم الميثادون في الحالات التالية:

١ ـ الولادة لأنه يؤدي لحدوث تثبيط الجهاز العصبي المركزي لحديثي الولادة.

٢ ـ الأطفال، لا يستخدم إلّا بحذر وبجرع صغيرة.

ـ تأثيره مسكن كالمورفين، يؤدي لتثبيط التنفس، يؤثر على القناة الهضمية، ولكن إحداثه للنشوة والدوار أقل من المورفين.

ـ امتصاصه جيد من القناة الهضمية، يتوزع بصورة كبيرة في الجسم، ويمر عبر المشيمة، ويستقلب في الكبد.

أهم الأعراض الجانبية:

دوار، فقدان الشهية، غثيان، قيء، جفاف بالفم، تعرق، ألم في موقع الحقن (S.C)

٥ ـ Fentanyl

مضادات المورفين

Morphine Antagonists

النالورفين N-Allyl morphine

ـ مضاد غير انتقائي للمسكنات المخدرة مثل المورفين، المثادون، بثيدين.

ـ يعطى للمدمنين لعلاج التثبيط النفسي.

ـ له تأثير ضعيف كمشط للتنفس (مركز التنفس).

ـ مع أن له تأثير مسكن للالام، إلّا أنه لا يستخدم بسبب أعراضه الجانبية غير

المرغوب فيها، مثل: التعب، الارتباك، هلوسة نظرية، وغيره من الآثار، والتي أدت لقطعه من السوق.

- مدة الفعالية ٤ ساعات بجرعة ٢ - ٢٠ ملغم مقسمة.
- يستخدم لعلاج التسمم بالمورفين، وكذلك لمنع اختناق المواليد والذي قد ينتج عندما تستعمل الأم مسكناً مخدراً عند الولادة.

* Naloxone N - allyl of Oxymorphone

- مضاد انتقائي للمسكنات المخدرة (Pentazocine)
- ليس له تأثير مقلد للمورفين، وبالتالي لا يحدث تثبيط للتنفس، وليس له تأثير مسكن للآلام.
- أكثر فعالية كمضاد بثلاث مرات من النالورفين.
- مفعوله قصير (ساعة).
- امتصاصه قليل من القناة الهضمية.
- يعطى بجرعة ٤ , ملغم I.M, I.V, S.C

ملاحظة: بعض الأحيان يعتبر الميثادون من مضادات المورفين.

الدواء	الجرعة	طول المفعول
الكوديين	١٢٠ ملغم	٤ ساعات
هيرويين	٥ ملغم	٣ ساعات
المورفين	١٠ ملغم	٤ ساعات

جدول يبين طول المفعول لبعض المسكنات المخدرة

خامساً ـ أدوية التخدير العام والموضعي

Local & General Anaesthetics

تقسم أدوية التخدير إلى المجموعتين التاليتين:

١ ـ أدوية التخدير الموضعي Local Anaesthetics

٢ ـ أدوية التخدير العام General Anaesthetics

أدوية التخدير الموضعي Local Anaesthetics

تثبط هذه المجموعة من الأدوية التوصيل العصبي، وتؤدي لفقدان الإحساس بصورة مؤقتة ورجعية في منطقة محددة من الجسم بدون أن يفقد المريض وعيه، ولا تؤدي لتثبيط الجهاز العصبي المركزي.

طرق إعطاء أدوية التخدير الموضعي:

١ ـ سطحياً: كمرهم على الجلد، أو قطرة في العين، أو على الأغشية المخاطية.

٢ ـ بالزرق: حول جذور الأعصاب والمنطقة المحيطة به، مثل الزرق في السائل النخاعي الشوكي.

٣ ـ بالتسريب (Infusion) ويكون بالأنسجة بشكل بطيء، ويعطى معها عاداً الأدرينالين.

الأعراض الجانبية للمخدرات الموضعية:

إذا وصل المخدر الوضعي للدورة الدموية، فإنه يؤدي إلى زيادة الأعراض الجانبية التالية، وتقل مدة فعاليته:

١ ـ اختلاجات : وهو أهم عرض جانبي ، ويحدث نتيجة تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي .

٢ ـ هبوط التنفس .

٣ ـ انخفاض ضغط الدم ، وزيادة في عدد ضربات القلب .

٤ ـ الأعراض التحسسية قليلة الحدوث .

٥ ـ أهم الأعراض الجانبية الموضعية هو تخريب الأعصاب والألياف العصبية ، وإذا أعطي بجرعة أكبر من اللازم فإنه يؤدي إلى شلل دائم وتلف دائم .

* إذا أعطي العلاج بالخطأ في الأوعية الدموية يسبب انهيار الدورة الدموية ، ويمكن أن يؤدي للوفاة .

* تؤدي هذه المجموعة من الأدوية إذا وصلت للدورة الدموية إلى تنبيه للجهاز العصبي المركزي ، يليه تثبيط .

تصنيف أدوية التخدير الموضعي

Classification of Local Anaesthetics

حسب التركيب الكيميائي :

١ ـ طبيعية Natural مثل Cocaine

٢ ـ مركبات نيتروجينية اصطناعية Synthetic Nitrogenous Compouds :

أ ـ مشتقات PABA مثل Procaine يذوب سريعاً .

Orthocaine, Benzocaine قليلة الذوبان .

ب ـ مشتقات Acetanilide مثل Lignocaine (Lidocaine)

ج ـ مشتقات Quinoline مثل Cinchocaine (Nupercaine)

٣ ـ مركبات غير نيتروجينية اصطناعية مثل Propanediol, Benzyl alcohol

٤ ـ متفرقات Miscellanous مثل :

Diphenhydramine, Chlorpromazine, Phenol, Clove Oil

خواص أدوية التخدير الموضعي Properties of Local Anaesthetics

من أهم الخواص المشتركة بين أدوية التخدير الموضعي، لأن لها نسبة ذوبان في كل من الماء والدهون متفاوتة. وكون المخدرات الموضعية ذوابة في الماء Water soluble مهم جداً لعملية انتقالها من مكانها على الجلد إلى الجهاز العصبي المركزي، كما كونها ذوابة في الدهون Lipid soluble مهم أيضاً لعملية احتراقها للجهاز العصبي المركزي وانتقالها داخل الجهاز العصبي المركزي. لذلك نجد أن الأدوية المفيدة كمخدرات موضعية تحتوي في تركيبها الكيميائي على ثلاثة أجزاء:

أ ـ مجموعة أمين محبة للماء Hydrophilic amino group

ب ـ سلسلة وسطية Intermediate chain

ج ـ مجموعة حلقية عضوية محبة للدهون Aromatic lipophilic group

$-C_6H_4-(CH_2)_n-N(R_1)(R_2)$

$H_2N-C_6H_4-CO-OCH_2CH_2-N(C_2H_5)_2$

Procaine

$(CH_3)_2C_6H_3-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)_2$

Lignocaine

أهم المخدرات الموضعية:

١ ـ كوكائين Cocaine Hcl

ـ قلويد نحصل عليه من أوراق الكوكا.

ـ يؤدي لتضيق الأوعية الدموية، لذلك لا يعطى معه الأدرينالين.

ـ يؤدي لحدوث الإدمان والتعود، لذلك يكون استعماله قليلاً.
ـ مفعوله يشبه مفعول الامفتامين إلاّ أنه أسرع.
ـ قوي جداً ويستخدم في بعض العمليات الجراحية كمخدر موضعي.

الأعراض الجانبية:

رفع ضغط الدم، خفقان في القلب، زيادة في عدد ضربات القلب، قيء، تشويش ذهني للمريض، احتمال الإدمان (لأنه يفقد الشعور بالجوع والتعب ويعطي شعوراً بالنشوة).

الاستعمالات:

قطرة عينية (Eye drops) بتركيز ١ ـ ٤٪، ويبدأ مفعوله بعد ٢٠ دقيقة، ويستمر لمدة ساعتين، ويستعمل للعمليات الجراحية التي تجرى للعين، وذلك لأنه يضيق الأوعية الدموية. كما يستعمل للفحص الطبي والجراحة (جراحة الأذن، والأنف، والحنجرة).

ملاحظة (١): استعمال الكوكائين حالياً قليل بسبب أعراضه الجانبية، إلاّ في حالة فتحه الأمعاء (Antrostomy).

ملاحظة (٢): الكوكائين مانع للاسترجاع للنورادرينالين مما يؤدي لحدوث انقباض في الأوعية الدموية، تسارع في ضربات القلب، ارتفاع ضغط الدم. كما يؤدي لارتفاع درجة الحرارة.

ملاحظة (٣): الكوكائين عبارة عن استر يتفكك في البلازما بفعل انظيم Esterase.

٢ ـ بروكائين Procaine

ـ استر مكون من P-aminobenzoic acid + Diethylaminoethanol
ـ مخدر موضعي لا يمتلك أثراً سطحياً لأنه لا يمتص، ولذلك يعطى على شكل

ملح Hcl في محلول تركيزه ١ ـ ٢٪ مع أو بدون الأدرينالين بالتسريب تحت الجلد .
ـ يستقلب بواسطة انظيم Pseudocholinesterase ، ويمتص بصورة جيدة بعد استعماله بالزرق .
ـ لا يسبب تخريشاً موضعياً، والأعراض الجانبية التي يسببها (العامة) قليلة .

٣ ـ Lidocaine (Xylocain)
Ligenocain

ـ حالياً يستخدم بكثرة كبديل عن البروكائين، ويمتاز عنه بعدة ميزات أهمها : يبدأ مفعوله أسرع ولفترة زمنية أطول، كما أنه أكثر فعالية .
ـ من ناحية كيميائية عبارة عن أمين (وهو مركب تخليقي) لذلك يكون تحلله أبطأ من تحلل البروكائين .
ـ فعاليته السطحية متوسطة، وتخريشه الموضعي قليل .
ـ يستخدم كمخدر موضعي مثلاً في البواسير على شكل مرهم . كما يستخدم كمضاد لاضطراب نظم القلب (I.V)
ـ يستخدم على شكل ملح Hcl مع أو بدون الأدرينالين .
ـ يستخدم على شكل محلول تركيزه ٠,٥٪ كمخدر موضعي بالتسريب، وعلى شكل ١٪ محلول للاستعمال السطحي، وعلى شكل محلول ٥٪ أو أقل للتخدير الشوكي .
ـ له عدة أشكال صيدلانية منها : مرهم، هلام، كريم، محلول .

أهم أعراضه الجانبية :

نعاس ونوم .

مواصفات المخدر الموضعي المثالي :

١ ـ غير مخرش للأنسجة .
٢ ـ لا يؤدي لتلف دائم .

٣ ـ أعراضه الجانبية العامة قليلة.
٤ ـ فعال سطحياً وبالزرق.
٥ ـ يبدأ مفعوله بسرعة، ويستمر لفترة كافية.
٦ ـ يذوب في الماء، وثابت في المحلول، كما يذوب في الدسم أيضاً.
٧ ـ يمكن تعقيمه بدون أن يتخرب.

ملاحظات عامة على المخدرات الموضعية:

١ ـ يجب أن يصل المخدر الموضعي لداخل الألياف العصبية حتى يؤثر.
٢ ـ تأثير هذه الأدوية يبدأ أولاً على الألياف الصغيرة، ثم على الأكبر وهكذا.
٣ ـ أغلب المخدرات الموضعية قواعد ضعيفة ذائبيتها قليلة في الماء. لذلك تستخدم على شكل ملح Hcl
٤ ـ أغلب المخدرات الموضعية تصل للدورة الدموية، ومع ذلك تعطى ويكون امتصاصها، عادة بطيء، وأعراضها السمية العامة قليلة.
٥ ـ لتخدير الأغشية المخاطية، يعطى المخدر الموضعي على جرعات مقسمة وبينها فترات زمنية حتى نبطىء من عملية الامتصاص.
٦ ـ أغلب المخدرات الموضعية موسعة للأوعية الدموية لذلك يعطى معها الأدرينالين القابض للأوعية الدموية.

بعض الأمثلة على المخدرات الموضعية:

اسم المخدر	الاسم التجاري	التركيز	بدء المفعول (دقائق)	مدة المفعول (ساعات)
Lidocaine Hcl	Xylocine .	٢, ـ ٢٪	دقيقة واحدة	٤ ـ ٥ ساعات
Procain Hcl	Novocain .	١ ـ ٢٪	٢ ـ ٥	ساعة واحدة

المخدرات العامة General Anesthetics

- تؤدي لحدوث تسكين للآلام، فقدان الذاكرة، فقدان الوعي، ارتخاء العضلات، وفقدان الانعكاسات الطبيعية.
- المخدر العام المثالي يؤدي للأمور السابقة، وهو غير موجود فعلياً. والمخدرات العامة الحالية تمتلك واحد أو أكثر من الأمور السابقة.

تصنيف المخدرات العامة Classification of General Anaesthetics

١ ـ أدوية التخدير العام المتطايرة (الإنشاقية) Volatile general Anaesthetics

أ ـ سائلة مثل:

Halothane, Chloroform, Diethyl Ether
Trichloroethylene, Ethylchloride, Enflurane
Fluroxene, Methoxyflurane

ب ـ غازات مثل:

Ethylene, Nitrous oxide, Cyclopropane

٢ ـ أدوية التخدير العام الغير متطايرة (اللاإنشاقية)

Nonvolatile general Anaesthetics

أ ـ الباربثورات قصيرة المفعول جداً مثل:

Methohexital, Thiopental Sodium

ب ـ غير باربتورات:

١) مشتقات Eugenol مثل Propanidid
٢) مشتقات Phencyclidine مثل Ketamine
٣) ستيرودات Steroids مثل Althesin
٤) Etomidate

مراحل التخدير العام:

المرحلة الأولـى تسكين الآلام وفقدان الذاكرة.
المرحلة الثانية هذيان وتهيج.
المرحلة الثالثة التخدير الجراحي.
المرحلة الرابعة شلل في النخاع المستطيل (Medullary)

أدوية التخدير العام الإنشاقية

١ ـ هالوثان Halothane Fluthan (CF3 CH Br Cl)

- يقلل من إفراز اللعاب.
- فعال، غير قابل للاشتعال، له تأثير بسيط كمرخٍ للعضلات.
- بداية الفعالية تطول، واستعادة الوعي سريعة.
- غير مخرشة للحنجرة ولا تؤدي لتضيق القصبات.
- يستخدم عادة مع Thiopenial Na أو مع N2O والأكسجين، وأيضاً مع باسط للعضلات.
- مخدر آمن للأطفال.
- له جهاز خاص لإعطائه باهظ الثمن.

أعراضه الجانبية:

- إرخاؤه للعضلات بسيط.
- يقلل ضغط الدم، ويقلل معدل ضربات القلب (لذلك يفضل في جراحة الأوعية الدموية).
- إذا زاد تركيزه عن ٢٪ يثبط من التنفس.
- يزيد من حساسية عضلة القلب لمقلدات الودي مما يؤدي لحدوث اضطراب في نظم القلب.

ملاحظة : الهالوثان أقوى أربع مرات من الايثر.

٢ ـ أكسيد النيتروز Nitrous Oxide (N2O) (الغاز الضاحك).

- مسكن قوي للالام، والمريض يتحمله بسهولة.
- مفعوله يبدأ بسرعة واستعادة الوعي أيضاً سريعة.
- للأسباب السابقة، يكثر استعماله لعمليات الأسنان مثل قلع الإسنان والخراجات.
- يستخدم مع غيره من المخدرات الأكثر فعالية لبدء التخدير.
- تثبيطه للجهاز العصبي المركزي، والجهاز التنفسي أقل من غيره من أدوية التخدير الأخرى.

الأعراض الجانبية :

يدخل هذا الغاز داخل الفراغات التي تحوي عادةً هواءً، مما يؤدي لحدوث أعراض منها تمدد الأمعاء، توسع في الحويصلات الرئوية، غثيان وقيء خاصة بعد العمليات، ويزيد حجم الجلطة الهوائية (Air-emboli) . وكذلك فقدان الذاكرة، ولذلك سمي بالغاز الضاحك، لأن المريض بعد أن يسترد وعيه من الممكن أن يتهم الطبيب بأفعال لم يرتكبها. ولهذا عند استعمال هذا الغاز يجب أن يكون في نفس الغرفة أحد أعضاء الهيئة التمريضية مع الطبيب.

مضادات الاستطباب :

الحمل، المرضى المصابون بنقص المناعة، مرضى الأنيميا الخبيثة.

٣ ـ Methoxy flurane (Penthrane)

- بداية المفعول بطيء، والاستعادة قد تطول.
- تأثيره جيد كباسط للعضلات.
- مسكن جديد.

- زيادة حساسية عضلة القلب قليل جداً.
- يستخدم في الولادة.

٤ - كلوروفورم Chloroform ($CHCl_3$)

- سائل متطاير درجة غليانه ٦٣°م.
- سميته العالية على الكبد والقلب، ووجود أدوية أفضل منه أدتا إلى عدم استعماله.

٥ - الأيثر Diethyl Ether ($C_2H_5OC_2H_5$

- استخدامه لوحده كمخدر عام نادر جداً، بسبب مفعوله الذي يبدأ ببطء شديد، وكذلك استعادة المفعول بطيئة (في بعض الأحيان يستخدم معه N_2O).
- يؤدي لزيادة الإفرازات التنفسية، مما يؤدي لاستخدام الاتروبين قبل التخدير.
- تأثيره كباسط للعضلات جيد، لذلك يمكن استخدامه بدون باسط للعضلات إلاّ في جراحة البطن، حيث يستخدم معه باسط للعضلات بتركيز قليل.
- يؤدي لحدوث الغثيان والقيء.

المخدرات العامة التي تؤخذ بالزرق:

١ - كتامين Ketamine

المخدر العام الحقيقي الوحيد المستعمل بطريقة غير الإنشائية:

- يؤدي لحدوث تخدير جسمي بدون بسط العضلات، ومع المحافظة على الانعكاسات الطبيعية حيث يظهر المريض كأنه مستيقظ، ولكنه منفصل عن الوسط المحيط.
- يؤدي لحدوث ارتفاع في ضغط الدم وتسارع القلب.
- يستخدم في الحالات التشخيصية لأنه يحافظ على المجاري التنفسية.
- يؤدي لحدوث الهلوسة، كما أنه غير مناسب في حالات الآلام العميقة مثل جراحات البطن.

الاستعمالات :

أ ـ قبل العمليات الجراحية مع الاتروبين والمسكنات المخدرة .
ب ـ الإجراءات التشخيصية لأنه يحافظ على المجاري التنفسية ، وخاصة عند الأطفال .
ج ـ يستخدم في عمليات الوجه والرأس مع المخدرات الأخرى .

مضادات الاستطباب :

الاضطرابات النفسية ، أمراض الجهاز القلبي الوعائي ، إصابات الجهاز التنفسي .

الجرعة : ٢ ـ ٤ ملغم/كغم بالوريد ، ٥ ـ ١٠ ملغم/كغم بالعضل .

٢ ـ Thiopental Na

من الباريتورات قصيرة المفعول جداً Ultra short

٣ ـ Diazepam

ـ تهدئة المريض .
ـ الإسراع في مفعول أدوية التخدير العام .
ـ تقليل الإفرازات الناتجة عن بعض أدوية التخدير العام .
ـ تسكين الآلام .
ـ بسط العضلات .

مجموعات الأدوية المستخدمة :

١ ـ المسكنات المخدرة .
٢ ـ المهدئات مثل Diazepam

٣ ـ الاتروبين .
٤ ـ باسطات العضلات .
٥ ـ الباربيتورات قصيرة المفعول جداً .

الكحولات Alcohols

١ ـ (Alcohol, Ethanol) Ethyl alcohol

ـ سائل متطاير قابل للاشتعال، طعمه حارق ورائحته مميزة، له ذاتبية عالية في الماء، امتصاصه سريع من القناة الهضمية (المعدة والأمعاء)، يصل لأعلى مستوى في الدم خلال ٤٠ دقيقة من تناول الجرعة، ويطرح بشكل كامل بعد ٨ ـ ١٠ ساعات .
ـ نحصل عليه نتيجة تخمر السكريات .
ـ المشروبات الكحولية تحوي نسب مختلفة من الايثانول .

الحركية الدوائية :

ـ يمتص بسرعة من المعدة والأمعاء، ويقل امتصاصه بوجود الأطعمة وشالات نظير الودي .
ـ يتوزع بصورة واسعة في الجسم، ويصل إلى مختلف أنحاء الجسم، ويحدث التسمم به عندما يصل تركيزه في الدم ١٥٠ ملغم / ١٠٠ مل دم، وتحدث الوفاة عند تركيز ٥٠٠ ملغم / ١٠٠ مل .
ـ يطرح من الجسم عن طريق الاستقلاب (٩٠٪)، وأمّا (١٠٪) المتبقية فتطرح عن طريق الرئتين والبول غيرها من الطرق .
ـ عملية استقلاب الكحول تتم كالتالي :

Alcohol ⟶ (Acetyldehy dehydroginase) Acetyldehyde
Acetyldehyde ⟶ (Alcohol dehydroginase) Acetic acid
Acetic acid ⟶ (تدخل حلقة كربس) طاقة + ماء + O2

- المرحلة الأولى بطيئة، والثانية سريعة.
- معدل استقلاب الكحول في الكبد ١٠٠ ملغم/كغم/ساعاة، والغرام الواحد من الكحول ينتج ٧ سعرات حرارية.

* ملاحظة: Disulfiram (Antabuse) يثبط المرحلة الثانية من استقلاب الكحول، مما يؤدي لتراكم مادة الاستيلين دهايد (Acetyl dehyde). وهذا بدوره يؤدي لظهور أعراض منها: الصداع والغثيان والقيء. لذلك يستخدم هذا الدواء لعلاج الإدمان على الكحول. حيث أن المريض لا يستطيع أن يتحمل نتائج شرب الكحول ما دام يأخذ هذا الدواء.

التأثيرات الدوائية: Phamacological actions

١ - بكميات معتدلة يؤدي لاحمرار في الوجه والعنق والمنطقة العليا من الجذع.
٢ - على الجهاز العصبي المركزي (C.N.S) في البداية تنبيه للجهاز العصبي المركزي، ويؤدي لانطلاق في اللسان، وسلوك حيوي، ثم يلي ذلك تثبيط للجهاز العصبي المركزي، والسبب في ذلك أن الكحول يثبط في البداية مراكز الردع والمراكز العليا من الدماغ، ثم المراكز الدنيا.
٣ - اضطراب في الرؤيا.
٤ - غدم تناسق في عمل العضلات مما يؤدي إلى تعثر في الكلام والمشي.
٥ - يطيل من فترة رد الفعل.
٦ - شعور بالنشوة.
٧ - توسيع الأوعية الدموية مما يؤدي لخفض ضغط الدم.
٨ - هبوط في التنفس.
٩ - مدر للبول.
١٠ - اضطرابات هضمية.

الاستعمالات:

ليس له أهمية طبية كبيرة، وأكثر استخدامه صيدلانية.

(١) مطهر (٧٠٪). (٢) مذيب مساعد. (٣) مادة حافظة. (٤) محمر Rubifacient ومهيج مقابل. (٥) مبرد.

* التسمم الحاد بالكحول: يظهر تأثيره حسب تركيز الكحول في الدم.

التركيز ملغم/ (١٠٠ مل من الدم)	التأثير
٥٠ ـ ٦٠	تأثيرات سلوكية بسيطة.
٨٠	عدم القدرة على السيطرة على السواقة.
١٠٠ ـ ١٥٠	عدم القدرة على السيطرة على الحركات بشكل عام.
٢٠٠ ـ ٣٠٠	فقدان ذاكرة مؤقت.
٣٠٠ ـ ٣٥٠	فقدان الوعي (غيبوبة).
٣٥٥ ـ ٦٠٠	وفاة

أعراض التسمم الحاد بالكحول Acute toxicity

تشويش عصبي واضطرابات عصبية نتيجة لتثبيط الجهاز العصبي المركزي، تثبيط التنفس يليه غيبوبة، يلي ذلك الوفاة.

علاج التسمم الحاد:

أهم شيء المحافظة على التنفس والضغط والحرارة.

١ ـ تنفس صناعي. ٢ ـ إعطاء سوائل. ٣ ـ غسيل معدة.

٤ ـ إعطاء المريض علاج مهدىء إذا كان المريض في مرحلة هيجان.

٥ ـ إعطاء المريض أدوية منبهة للأعصاب مثل الكافيين إذا كان المريض في حالة نوم.

أعراض التسمم المزمن Chronic toxicity

- تشمع الكبد، حنين للكحول، إهمال الطعام، كآبة، فقدان الذاكرة، هذيان واضطرابات نفسية وتشوش في الرؤيا والذاكرة.
- اعتياد وإدمان واحتمال.
- نقص في الحديد، فيتامين B6 ، وحامض الفوليك لأن الكحول يؤثر على امتصاصها.
- قصور في القلب لأنه يثبط ضربات القلب.
- التهاب في غشاء المعدة ونزيف معدي.
- انخفاض سكر الدم (Hypoglycemia)

علاج التسمم المزمن:

- إعطاء مهدىء مثل Phenobarbitone, Paraldehyde أو إعطاء Benzodiazepines لعلاج الأعراض الانسحابية.
- إعطاء فيتامين B المركب مع المهدئات.
- إعطاء Disulfiram .

الأعراض الانسحابية للكحول:

في الساعات الأولى تهيج، بعد أيام يحدث أرق، رجفة، تعرق، فقدان شهية وبعض الأحيان هلوسة واختلاجات.

وتعالج الأعراض الانسحابية كالتالي:

١ - تهدئة المريض.

٢ - تعويض السوائل.

٣ - إعطاء Diazepam (مهدىء ومضاد للاختلاجات).

التداخلات الدوائية :

١ ـ يزيد من فعالية مثبطات الجهاز العصبي المركزي الأخرى مثل المنومات والمهدئات ومضادات الاكتئاب .

٢ ـ الكحول الحاد يثبط استقلاب بعض الأدوية مثل : (Meprobamate, Pentobarbibal, Warfarin ، لكن الكحول المزمن قد يزيد استقلاب بعض الأدوية .

Methanol (Methyl alcohol) (CH3OH)

ـ كحول الخشب .

ـ نفس التأثيرات الدوائية للكحول الايثيلي ، ولكن نصف الفعالية .

ـ يتم استقلابه كالتالي :

CH_3OH ——Alcohol dehydroginase——→ Formal dehyde ——→ Formic acid

ـ نواتج الاستقلاب لها تأثير سام على القرنية والعصب البصري مما يؤدي لحدوث العمى، أيضاً (Formate) يؤدي لحدوث احمضاض في الدم مما يؤدي للوفاة أحياناً .

ـ أدوية تعمل على مستوى النخاع الشوكي وتثبط من إفراز الأستيل كولين عبر تنبيه مستقبلات 2 مثل (Sirdalud) Tizanidine

علاج التسمم بالميثانول :

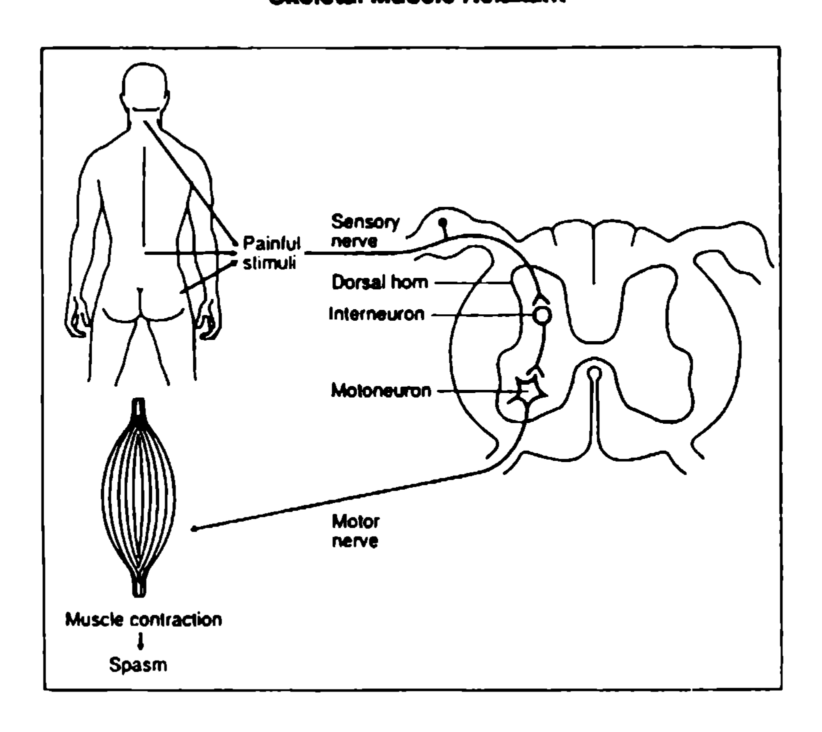
١ ـ إعطاء $NaHCO_3$ (I.V)

٢ ـ ديلزة للدم .

٣ ـ إعطاء (Ethanol) والذي يستقلب بدل الميثانول .

سادساً ـ مُرخيات العضلات ـ باسطات العضلات

Skeletal Muscle Relaxant



مُرخيات العضـلات: هي مجموعة من العلاجات التي تؤدي إلى ارتخاء في العضلات الهيكلية (Skeletal muscles) ، ويمكن تصنيفها إلى:

١ ـ مرخيات العضـلات التي تؤثـر في انتقال السيالة العصبية عبر الشق العصبي العضلي حيث تنافس الاستيل كولين على الوصول إلى المستقبلات الخاصة

به، وبالتالي تمنع انقباض العضلات Neuro muscular blockade

a) Tubocurarine, gallamine

b) Suxamethonium

c) Decamethanium

٢ ـ مرخيات العضـلات المباشرة (Directly acting) حيث تؤثر في ألياف العضلات مباشرة حيث تعمل على تثبيط ميكانيكية انقباض الألياف نفسها مثل Dantrolene

٣ ـ مرخيات العضـلات المركزي (Centrally acting) وهي مجموعة تؤثر في الجهاز العصبي المركزي، ويفترض أنها تؤثر في مراكز الحركة (Motor areas) مثل:

- Mephenesin
- Meprobamate
- Diazepam
- Baclofen (Lioresal)
- Orphenadrine
- Methocarbamole

٤ ـ الأدوية الفعالة في متلازمة الارتعاش Parkinsonism ، مثل:

- Amantidine
- Anticholinergics

النوعان الثاني والثالث يستخدمان في الحالات المصاحبة لحدوث تشنجات وآلام عضلية ولا يستخدم في العمليات الجراحية.

وإليك الرسم التالي الذي يبين الخطوات المتلاحقة للتنبيه العصبي العضلي:

سيالة عصبية (1) ← إطلاق استيل كولين (2) ← تفاعل استيل كولين (3) مع مستقبلاته على سطح العضلات ↓ (4) وصول العتبة الدنيا لليف العضلي ← (5) إطلاق الكالسيوم ← (6) انقباض الليف

Name	Preparation	Single dose
Benzodiazepines e.g. diazepam	See Chapt. 11	
Meprobamate	See Chapt. 11	
Mephenesin	Tab. 0.5 g Inj. 1 g/10 ml	1-2 g 0.5-1 g i.v.
Mephenesin carbamate (*Tolseram*)	Tab. 0.5 g	1 g
Carisoprodal (*Carisoma*)	Tab. 0.25 g	0.25-0.35 g
Chlorzoxazone (*Parafon*)	Tab. 0.25 g	0.25-0.5 g
Methocarbamol (*Robaxin*)	Tab. 0.5 g	0.25-0.5 g
Metaxalone (*Relaxin*)	Tab. 0.4 g	0.8 g.
Baclofen (*Lioresal*)	Tab. 10 mg	10-30 mg

Oral doses mentioned are usually given th[illegible] times a day.

الآن سنتحدث عن النوع الأول بالتفصيل:

١ ـ الأدوية المثبطة للسيالة العصبية العضلية

Neuro Muscular Blocking Agents

آلية العمل:

تمنع تفاعل الاستيل كولين مع مستقبلاته على العضلات **(Mortor end plate)** .

الأمثلة:

Gallamine, Tubocurarine, Succinylcholine

مدة التأثير مختلفة وتعتمد على:

١ ـ تفاعل الدواء مع المستقبل ثم انحلاله عن المستقبل.

٢ ـ إعادة توزيع الدواء إلى الأنسجة الأخرى.

٣ ـ طريقة إعطاء الدواء وسرعة إعطائه.

الآثار الجانبية:

١ ـ تثبيط التنبيه العصبي العضلي لعضلة القلب خاصةً Gallamine الذي يحدث على القلب تأثيرات شبيهة بتأثيرات الاتروبين.

٢ ـ تثبيط العقد العصبية الذاتية (Autonomic gangilia) = انخفاض ضغط الدم.

٣ ـ إطلاق هستامين خاصةً Tubocurarine

الآثار الجانبية	مدة التأثير	اسم الدواء
ـ خفض ضغط الدم ـ تثبيط العقد العصبية ـ إخلاق هستامين	٢٥ ـ ٩٠ د.	a) Tubocurarine
ـ تسارع ضربات القلب ـ ارتفاع ضغط الدم (Vagolytic) Tyramine effect	٢٥ ـ ٩٠ د. I.v after 2 min.	b) Gallamine

6c) (Suxamethonium . Succinylcholinechloride

```
          CH3                                                         CH3
           |                    O               O                      |
           |                    ||              ||                     |
CH3 —      N   — (CH2)2 — O —   C  — (CH2)2 —   C  — O (CH2)2 —        N   — CH
           |                                                           |
          CH3                                                         CH3
```

يشبه الاستيل كولين في التركيب (جزئين)، ويعمل تقريباً عمل الاستيل كولين نفسه، حيث يتفاعل مع مستقبلات الاستيل كولين، إلاّ أنه قصير المفعول جداً، لأنه سرعان ما يتحطم بفعل Pseudocholinesterase (الموجود في البلازما). يبدأ مفعوله بعد ٣٠ ثانية من حقنه بالوريد، ويدوم من ٣ ـ ٥ دقائق. يستخدم لإرخاء العضلات أثناء إدخال الأنابيب أو القسطرة.

الآثار الجانبية :

- تشنجات عضلية .
- ارتفاع البوتاسيوم .
- ارتفاع الضغط الداخلي للعين .
- تسارع أو بطء في ضربات القلب .

٢ ـ باسطات العضلات المباشر مثل Dantroline :

لا يستخدم أثناء التخدير، لأن بدء التأثير بطيء الظهور، وله مفعول طويل، ولا يوجد ترياق أو مضاد انتقائي لعمله، وعادة في التخذير يفضل استخدام مرخيات العضلات التي لها مضاد خاص لتلافي الارتخاء الطويل خاصة لعضلات التنفس أو القلب .

ميزاته :

- يؤخذ بالفم .
- لا يثبط كل العضلات الهيكلية .

الاستخدام:

يعطى بجرعة ٢٥ ملغم ٣ مرات يومياً، ويمكن زيادة الجرعة تدريجياً لتصل إلى ٤٠٠ ملغم يومياً .

يعطى في كل الحالات المصاحبة لتقلصات أو تشنجات عضلية مؤلمة مثل: إصابات الحبل الشوكي أو الجلطات .

كذلك بعض الحالات المرضية التي تتميز بارتفاع تركيز الكالسيوم في ألياف العضلات (Malignant Hyperthermia

الآثار الجانبية:

١ ـ الغثيان، التعب العام، الإسهال.
٢ ـ اضطراب في عمل الكبد (١, ـ ١٪ من المرضى).
٣ ـ بدرجة أقل (اضطرابات في الرؤيا، التهاب في الجلد).

٣ ـ باسطات العضلات المركزية:

تؤدي لارتخاء العضلات دون فقد الوعي. من أقدم العلاجات المستخدمة هو Mephenesin يرخي العضلات دون أن يؤدي إلى التهدئة.

Mephenesin :

ـ آلية العمل غير واضحة تماماً. لا يؤثر في السيالة العصبية العضلية. يؤثر في مناطق محددة في القشرة الدماغية.
ـ مدة تأثيره قصيرة، ويظهر تأثيره بعد نصف ساعة من تناوله.
ـ له تأثير ضعيف كمهدىء.
ـ استخدامه الأن قليل.

آثاره الجانبية:

غثيان، قيء، تعب عام. بجرع كبيرة يؤدي إلى شلل التنفس، وانخفاض شديد في ضغط الدم.

ب ـ Dizepam

ـ من مشتقات بنزديازيبام.
ـ يستخدم قبل التخدير العام لتهدئة وإرخاء عضلات المريض. كما يستخدم في حالات التوتر والشد العضلي، وبعض حالات ارتفاع ضغط الدم، كذلك تقلص

العضلات في بعض حالات الالتهاب أو الكدمات، كذلك لإرخاء العضلات في مرض الكزاز.

- واسع الاستخدام.

ج - Orphenadrine :

- من الأدوية ذات التأثير المضاد للاستيل كولين، ومضاد للهستامين بدرجة ضعيفة.
- ليس له تأثير مهدىء (Sedative)
- لا يستخدم كمضاد للاستيل كولين محيطياً أو طرفياً.
- له تأثير ضعيف على ارتخاء العضلات الملساء للعين والغدد.
- يستخدم بصورة رئيسية لتقليل انقباض العضلات الإرادية حيث يثبط مراكز الحركة (Motor areas) مركزياً.
- يستخدم لإرخاء العضلات الهيكلية، وكذلك لتقليل التصلب الذي يصاحب العضلات في مرض الرعاش (Parkinson) .

آثاره الجانبية:

(شبيهة بالاتروبين): جفاف الفم، غثيان، حصر البول، إمساك، احمرار الجلد، اضطراب في الرؤيا، عطش، توسع حدقة العين، تهيج، تسارع في ضربات القلب.

ج - Methocarbamole :

يستخدم لإرخاء العضلات بآلية غير واضحة تماماً.

آثاره الجانبية:

غثيان، الدوار، اضطرابات تحسسية.

سابعاً ـ مضادات الاكتئاب

Anti depressant

الاكتئاب: حالة مرضية يعاني المريض فيها من انخفاض حاد في المزاج وغيره من الأعراض، والتي منها:

ـ الشعور باليأس، الشعور بالذنب، فقدان الإحساس بالسرور، اضطرابات في النوم والطعام والجنس.

إذا لم يعالج المريض يفقد ارتباطاته الاجتماعية وعلاقاته، ويزيد من الرغبة في الانتحار.

تصنيف مضادات الاكتئاب Classification of Antidepressants

١ ـ مثبطات الخميرة المؤكسدة للأمين الأحادي **Mono Amino Oxidase Inhibitors** :

أ ـ مشتقات Hydrazine مثل:

Phenelzine, Nialamide, Iproniazid, Isocarboxazid

ب ـ Non hydrazine مثل:

Tranylcypromine

٢ ـ مضادات الاكتئاب الحلقية **Cyclic antidepressants**

أ ـ أحادية الحلقات مثل Tofenacin

ب ـ ثنائية الحلقات مثل Viloxasine

ج ـ ثلاثية الحلقات مثل:

Desipramine, Amitryptiline, Imipramine

Nortryptiline, Doxepin, Trimipramine, Protriptyline

د ـ رباعية الحلقات مثل : Maprotiline, Mianserin

٣ ـ كربونات الليثيوم Lithium Carbonate

٤ ـ متفرقات Miscellaneous مثل :

Pipradrol, Methylphenidate, Amphetamine, Caffeine

أولاً ـ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Anti depressant

هذه المجموعة من الأدوية تثبط عملية الاسترجاع (Uptake I) للنورادرينالين، و Seretonine ، لذلك تزيد من تأثيرهما مما يؤدي لإزالة الاكتئاب .

التأثيرات الدوائية :

١ ـ على الجهاز العصبي المركزي (C.N.S)

أ ـ تحسين المزاج وتحسين المقدرة على التفكير واتخاذ القرارات .

ب ـ النعاس والتهدئة .

ج ـ يقلل عدد مرات الاستيقاظ خلال النوم .

د ـ في بعض الأحيان تؤدي إلى تهيج خاصة في المرضى ذوو التاريخ المرضي في الاكتئاب الجنوني .

٢ ـ على الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System

تأثيرات شالة لنظير الودي .

٣ ـ على الجهاز القلبي الوعائي :

خفض ضغط الدم، اضطراب نظم القلب.

الحركية الدوائية :

ـ الامتصاص جيد وسريع من القناة الهضمية خاصة Imipramine

ـ ترتبط ببروتينات الدم .

- العمر نصف الزمني يختلف من واحد لآخر، وهو مختلف لنفس الدواء. مثلاً العمر نصف الزمني ل Imipramine يتراوح بين ٩ ـ ٢٤ ساعة.

- تستقلب في الكبد، وبعض الأحيان يكون ناتج الاستقلاب مادة فعالة مثلاً:

Desipramine ← (Demethylation) ― Imipramine

Nortriptyline ← ― Amitriptyline

الاستعمالات العلاجية:

تعتبر هذه المجموعة أكثر مضادات الاكتئاب فعالية، ويظهر التحسن عادة بنسبة ٦٠ ـ ٧٠٪ من المرضى. لكن قبل أن يقرر الطبيب هل المريض بحاجة لعلاج، يجب أن يأخذ بعين الاعتبار العوامل التالية:

١ ـ أن لا يكون الاكتئاب ناتج عن أسباب دوائية (Methyldopa, Reserpine)، موانع الحمل، المهدئات والمنومات، ...)، أو مرضية: (قصور الدرق، التهاب الكبد، مرض أديسون، ....).

٢ ـ شدة الحالة.

٣ ـ نوع الحالة.

الجرعة Dosage

- البدء بجرعة صغيرة (٥٠ ملغم)، بعد ذلك نقوم بزيادتها إذا تحمل المريض الدواء.
- تؤخذ الجرعة عند النوم.
- تؤخذ الجرعة لمدة ٣ أسابيع، وبعض الأحيان حتى يتم التحسن (٣ـ١٠) أيام.

ـ جدول يبين الجرعة لبعض مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ـ

الجرعة	الدواء
٧٥ ـ ٣٠٠ ملغم	Imipramine
٧٥ ـ ٣٠٠ ملغم	Imitriptyline
٧٥ ـ ٢٥٠ ملغم	Desipramine
٧٥ ـ ٢٥٠ ملغم	Doxepine
٧٥ ـ ٣٠٠ ملغم	Trimipramine

ملاحظات: ١ ـ تقل الجرعة في كبار السن.

٢ ـ الجرع الكبيرة تترك عادة للمستشفيات.

الأعراض الجانبية:

١ ـ تأثيرات شالة لنظير الودي، مثل جفاف الفم، تسارع القلب، . . . . ، خاصة Imipramine

٢ ـ على الجهاز القلبي الوعائي: انخفاض ضغط الدم الانتصابي، تسارع القلب.

٣ ـ على الجهاز العصبي المركزي: دوار، رجفة، تشنجات، تهيج جنوني.

مضادات الاستطباب:

مرضى الجهاز القلبي الوعائي مثل: هبوط القلب، الاحتشاء القلبي.

التداخلات الدوائية:

١ ـ تثبط مفعول جوانيثدين (Guanithidine) لأنها تمنع عملية استرجاعه.

٢ ـ تزيد من مفعول الكحول وغيره من مثبطات الجهاز العصبي المركزي.

٣ ـ تزيد من مفعول مقلدات الودي المباشرة المفعول، وتثبط مفعول مقلدات الودي غير المباشرة.

٤ ـ الاستعمال المتتابع لهذه المجموعة من الأدوية مع مثبطات الخميرة المؤكسدة للأمين الأحادي (MAOI) يؤدي لحدوث تأثيرات معقدة مثل رفع ضغط الدم.

التسمم الحاد Acute toxicity :

هذه المجموعة من الأدوية تعتبر من الأدوية السامة.

أعراض التسمم: ارتفاع درجة الحرارة، تثبط التنفس، اختلاجات، غيبوبة، اضطراب نظم القلب، تأثيرات شالة لنظير الودي.

علاج التسمم الحاد:

- المحافظة على التنفس، درجة الحرارة، السيطرة على الاختلاجات.
- إعطاء المريض مضاد اضطراب نظم القلب (Lidocaine)

ثانياً ـ مثبطات الخميرة المؤكسد للأمين الأحادي

Monoamino Oxidaze Inhibitors

- تستخدم بصورة أقل من النوع الأول بسبب آثارها الجانبية وتداخلاتها الدوائية.
- التحسن بنسبة ٥٠٪ من المرضى.

آلية العمل:

تثبط استقلاب النورادرينالين و Seretonin والأمينات الأخرى، وبالتالي تزيد من مستواها، وتحسن المزاج.

التأثيرات الدوائية:

على الجهاز العصبي المركزي (الإنسان المريض والطبيعي):

- هذه المجموعة من الأدوية تنبه الجهاز العصبي المركزي مما يؤدي لزيادة الحركة،

شدة الرؤيا، ويجرع كبيرة تؤدي إلى تهيج، عدم راحة، وأرق.
- تقلل من (REM).

على الجهاز القلبي الوعائي:
- انخفاض ضغط الدم نتيجة تأثيرها المباشر على الجهاز القلبي الوعائي، وتأثيرها المثبط للعقد العصبية.
- تؤدي لحدوث ارتفاع في ضغط الدم نتيجة تداخلها مع الأدوية أو مع بعض الأطعمة.

الحركة الدوائية:

- امتصاص جيد من القناة الهضمية.
- تثبيط الأنظيم يحتاج من ٥ ـ ١٠ أيام ويستمر لعدة أسابيع.
- تستقلب في الكبد.

الاستعمالات العلاجية:

مضادة للاكتئاب في الحالات التي لا يستجيب فيها المريض لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحركة، أو قد يكون المريض استعملها في الماضي واستجاب لها، أو في الحالات التي يتميز بنقص في النشاط الحركي.

الجرعة Dosage :

البدء بجرعة صغيرة، ثم زيادتها، وتحفظ الجرعة الكبيرة للمستشفيات، ويجب عدم إعطائها عند النوم لأنها تسبب الأرق، لذلك تعطى بجرع مقسمة، وأكبر واحدة منها تعطى صباحاً، والجرعة الأخيرة قبل الساعة الثالثة عصراً.

الآثار الجانبية:

١ ـ على الجهاز العصبي المركزي: أرق، تهيج، رجفة، عدم راحة.

٢ ـ على الجهاز العصبي الذاتي : شال لنظير الودي ، ولكن بصورة أقل من ثلاثية الحلقة .

٣ ـ سمية على الكبد Hepatoxicity : المجموعة المستخدمة حالياً سميتها على الكبد أقل من المجموعة القديمة من الأدوية .

التداخلات الدوائية :

١ ـ مثبطات (MAO) تقلل نشاط انظيمات الكبد ، وبالتالي تقلل من استقلاب الأدوية التالية مما يزيد من فعاليتها :

Phenobarbitone, Chloralhydrate, Chlordiazepoxides
Alcohol, Anticholinergics

٢ ـ مثبطات (MAO) مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة : يؤدي هذا التداخل إلى رفع ضغط الدم ، رفع درجة الحرارة ، غيبوبة ، تشنجات .

٣ ـ مثبطات (MAO) مع L - Dopa يؤدي إلى رفع ضغط الدم .

٤ ـ مثبطات (MAO) مع مقلدات الودي غير المباشرة يؤدي إلى رفع ضغط الدم .

الجرعة الزائدة من هذه الأدوية Overdosage : تتميز بالأعراض التالية : تهيج ، هلوسة ، ارتفاع في درجة الحرارة ، تشنجات ، ارتفاع أو انخفاض في ضغط الدم .

وتعالج الجرعة الزائدة بالمحافظة على ضغط الدم والتنفس ودرجة الحرارة .

مضادات الجنون Antimanic

الجنون : حالة من التهيج والنشوة ، وهي المعاكس لعملية الاكتئاب ، ويمتاز بالأعراض التالية : زيادة النشاط الجسمي (يقلل الحاجة للنوم) ، وزيادة في النشاط العقلي .

وبعض الأحيان ، يعاني المريض من اكتئاب يسمى في هذه الحالة الاكتئاب الجنوني ، ويسمى هذا المرض بعض الأحيان :

Manic depressive = Bipolar illness

ومن أهم الأدوية المستخدمة في هذه الحالة كربونات الليثيوم (Li_2CO_3)

كربونات الليثيوم Lithium carbonate

يعامل الجسم ايون الليثيوم (Li^{+}) ، مثل ايون الصوديوم (Na^{+}) لذلك يدخل هذه الأيون للخلية العصبية في الدماغ ويقلل تهيجها.

آلية العمل:

يثبط إطلاق النورادرينالين، ويزيد من عملية استرجاعه عن طريق التبادل مع ايون الصوديوم في الليف العصبي.

التأثيرات الدوائية:

١ ـ على الجهاز العصبي المركزي: يقلل النشاط الحركي، يقلل النشوة، يقلل الأرق.
٢ ـ على الماء والشوارد: عطش، زيادة في حجم البول.
٣ ـ يقلل إفراز T3, T4 من الغدة الدرقية، ويزيد من إفراز (TSH) Thyroid Stimulating Hormone

الحركة الدوائية:

- الامتصاص من القناة الهضمية كامل وسريع.
- لا يرتبط ببروتينات الدم ويتوزع في مختلف سوائل الجسم.
- يطرح بصورة رئيسية من الكلية (٩٨٪) والباقي (٢٪) عن طريق: العرق، الحليب، البراز.

الاستعمالات العلاجية:

- مضاد للجنون، ويظهر التحسن في ٨٠٪ من المرضى، ولا يفيد في حالات الذهان الأخرى غير الجنون.
- ويحتاج من ٦ ـ ١٠ أيام ليظهر مفعوله، لذلك يعطى المريض عادة معه دواءً آخر

مضاداً للذهان ليعطي مفعولاً سريعاً.

الجرعة Dosage: ٨, ـ ١,٥ ملغم/لتر (تركيزه في الـدم).

والجرعة اللازمة لتحديد هذا التركيز ٦٠٠ ـ ٩٠٠ ملغم/اليوم.

التداخلات الدوائية:

١ ـ مع المدرات الاسموزية: يزيد طرح الليثيوم.

٢ ـ مع الثيازيدات: يقل طرح الليثيوم مما يزيد من سميته.

الجرعة الزائدة: إذا زاد تركيزه في الدم عن ٢ ملغم/لتر، فإن أعراض التسمم هي: ضعف عام، دوار، ارتباك، غيبوبة. وهناك أعراض لا ترتبط بمقدار الجرعة منها: قصور الدرق، زيادة في إدرار البول، زيادة في الوزن.

الاسم العلمي	الاسم التجاري	ت ١/٢ (ساعة)	طرق الاستعمال	ملاحظات	استعمالات أخرى
(١) Imipramine	Tofranil	٤ ـ ١٨	ألفم (٢٥ـ١٥٠) وحتى ٣٠٠ ملغم يومياً.	مهدىء ضعيف	ـ القلق المصاحب ـ التبول الليلي
(٢) Amitriptyline	Tryptizol	٨ ـ ٢٠	الفم، الزرق الوريدي (١٧) ٢٥←٧٥ ـ ١٥٠ ملغم	نعاس	—
(٣) Desipramine	Pertofron	١٢ ـ ٥٠	نفس جرعة الأول	—	—
(٤) Nortripityline	Aventyl	١٨ ـ ٩٣	نفس جرعة الثاني	لا يسبب النعاس في الأغلب	—
(٥) Protripityline	Concordin	٥٤ـ١٩٨	الفم ١٥ـ٦٠ ملغم/يوم	أقلها مفعولاً كمهدىء	—
(٦) Clomipromine	Anafronil	١٦ ـ ٢٠	الفم ١٠ـ٧٥ ملغم يومياً	—	—

ـ مثبطات الخميرة المؤكسدة للأمين الأحادي المستخدمة حالياً ـ

الخصائص	طرق الاستعمال والجرعة	الاسم التجاري	الاسم العلمي
لا يستخدم حالياً كثيراً بسبب سميته على الكبد والأعصاب	٢٥ ملغم كل ٨ أو ١٢ ساعة	Marsilid	(A) - Hydrazines . Iproniazid
أكثر فعالية، أقل إحداثاً لارتفاع ضغط الدم	١٥ ملغم كل ٨ ساعات	Nardil	Phenelzine .
أقل فعالية	١٥٠ ملغم يومياً مقسمة	Niamid	Nialamide .
	٥٠ ملغم بجرعة ابتدائية ثم ١٠ ـ ٢٠ ملغم يومياً مقسمة	Marplan	Isocarboxazid .
أسرع فعالية من المجموعة Non-Hydrazines .	١٠ ملغم كل ٨ ساعات	Parnate	(B) . Tranylcypromine
لعلاج الاكتئاب المصاحب للقلق	حبه مرتين أو ثلاث مرات يومياً	in Parstelin (10 mg tranylcypromine 1 mg trifluoperazine)	Pargyline
لعلاج ارتفاع ضغط الدم	٢٥ ـ ٧٥ ملغم جرعة واحدة يومياً	Eutonyl	

ثامناً ـ الأدوية المستخدمة في علاج الذهان والعصاب

الأمراض النفسية :

هي أمراض تؤدي إلى تغير في سلوك الإنسان غالباً، وليس لها أسباب عضوية محددة في الأغلب، بذلك يصعب علاجها وإدراك تطور أعراضها. وقد تنقسم إلى نوعين :

أ ـ الذهان Psychosis :

حيث لا يشعر المريض بأنه مريض، وغالباً يكون مفصولاً عن الواقع، ويصعب التعايش معه، ويصنف إلى :

١ ـ عضوي Organic : مثل التسمم الدوائي، أو متلازمة الانقطاع والهذيان والارتعاش.

٢ ـ وظيفي Functional : مثل انفصام الشخصية، والاكتئاب الانتكاسي.

من الأمثلة الأخرى على الذهان :

الجنون	Mania
جنون العظمة	Paranoia
انفصام الشخصية	Schizophrenia
الاكتئاب الذهاني	Psychotic depression

ب ـ العُصاب Neurosis

وهنا يحس المريض ويشعر بأنه مريض أو مصاب بشيء ما، ويستطيع أن يتماشى مع المجتمع. ومن الأمثلة:

القلق	Anxiety
الاكتئاب	Depression
الوسواس	Obsession
الخوف	Phobia

ومن الأدوية المستخدمة والتي تصنف حسب المرض والتأثير، إلى:

١ ـ مضادات العصاب	Minor Tranquilizers	Antineuretic
٢ ـ مضادات الذهان	Major Tranquilizers	Antipsychotics
٣ ـ مضادات الكآبة		Antidepressants

ملاحظات:

١ ـ غالباً الأدوية التي تزيد من كمية الأدرينالين ونورادرينالين في الدماغ تؤدي لليقظة والتنبه، والعكس صحيح.

٢ ـ الأدوية التي تزيد GABA تؤدي لحدوث تثبيط والعكس صحيح.

تصنيف الأدوية النفسية:

١ ـ المطمئنات Tranquilizers

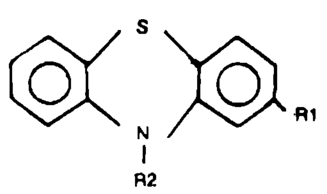
وهي مجموعة من الأدوية التي تهدىء المريض وتطمئنه دون أن تؤدي به إلى النوم (غالباً)، وتقسم إلى قسمين:

ـ الكبرى Major Tranquilzers ـ الصغرى Minor Tranquilizers

أولاً - المهدئات النفسية الكبرى (المطمئنات الكبرى)

Major Tranquilizers

1 - Phenothizines
2 - Butyrophenones
3 - Reserpines
4 - Lithium carbonate



Phenothiazines :

من المطمئنات الكبرى.

تؤثر في المناطق الدنيا من الدماغ، وتمنع إطلاق الدوبامين والاستيل كولين، كما أنها تؤثر في انتقال السيالات العصبية في الحزم العصبية في الدماغ.

التأثيرات الدوائية:

١ - مضادات للدهان حيث تقلل من الهلوسة والتهيج.
٢ - في علاج انفصام الشخصية.
٣ - تحدث التهدئة مع شعور بالانفصال عن العوامل الخارجية التي تؤدي للاضطرابات.
٤ - بعضها له تأثير مضاد للتقيء (Anticholinergic)
٥ - Chlorpromazine يستخدم في علاج الحرقة (Hiccup)
٦ - تثبط الدوبامين، بالتالي تزيد برولاكتين، مما يؤدي لتغير في حالة التوازن في الغدد خاصة الجنسية منها (الثدي عند الذكور).

الحركة الدوائية:

تمتص بشكل جيد عند إعطائها بالفم، تنتشر في مختلف سوائل الجسم، تستقلب بنسبة كبيرة في الكبد، تطرح مع البول وبعضها مع الصفراء.

الأمثلة :

الاستعمال	الاسم التجاري	الاسم العلمي
يستخدم بكثرة، مهدىء مضاد للتقيؤ	. Largactil	1 - Chlorpromazine (Moderate extrapyermidal effects)
يشبه الأول إلاّ أنه أضعف منه تأثيراً	. Sparin	2 - Promazine
يستخدم كمضاد للتقيؤ وكذلك للدوخة	. Stemetil	3 - Prochlorperazine (Low extrapyrimidal effects)
مطمئن خاصة لكبار السن	. Melleril	4 - Thioridazine (Low E P E)
. سميته مرتفعة على شبكية العين. . يستخدم بشكل خاص كمضاد للهستامين.	. Phenergan	5 - Promethazine
يستخدم في علاج انفصام الشخصية	. Stelazine	6 - Trifluoperazine

الجرعة تختلف حسب الاضطراب الحاصل، وحسب حالة المريض وعمره ووزنه . . . الخ .

الآثار الجانبية :

١ ـ اليرقان Jaundice

٢ ـ أعراض شبيهة بداء باركنسون Extrapyramidal effects
٣ ـ تقليل عدد كريات الدم البيضاء.
٤ ـ اضطرابات جلدية.
٥ ـ تثبيط مستقبلات α الأدرينالية يؤدي لانخفاض ضغط الدم.

٢ ـ مشتقات Butyropherone

وأشهرها على الإطلاق Haloperidol

واسع الاستخدام غالباً بجرع تتراوح من ٥, ـ ٢ ملغم ثلاث مرات يومياً.

يستخدم في علاج الجنون Mania ، وكذلك الاكتئاب الجنوني، والمرضى غير المتزنين.

آثاره الجانبية:

أعراض شبيهة بداء باركنسون.

مضادات الاستطباب:

Glaucoma ، تضخم غدة البروستات، داء باركنسون.

٣ ـ Reserpine

قلويد يؤخذ من جذور Rawolfia Serepentina . استخدم كخافض لضغط الدم لأنه يعتبر من شالات الأعصاب الودية. وجد أنه يؤدي إلى ارتفاع حاد في ضغط الدم عند التوقف عن تناوله. كما أنه يؤدي إلى نوبات انتحار، ويُمنع إعطاؤه للمرضى المصابين بالقرحة، أو المصابين بالاكتئاب.

يستخدم حالياً كخافض لضغط الدم الخفيف، وعادة يستخدم مع غيره من

الأدوية للمرضى الشباب. لا يستخدم لتأثيره النفسي. يسبب آثاراً جانبية أهمها الاكتئاب والانتحار.

٤ ـ كربونات الليثيوم Li_2CO_3

يستخدم بشكل خاص كمضاد للجنون وحالات الاكتئاب الشديدة، وبعض حالات انفصام الشخصية.

آليته في العمل غير واضحة تماماً، إلاّ أنه يعتقد أنه يحل مكان ايون الصوديوم Na^+ في مناطق معينة في الدماغ، وفي داخل النهايات العصبية، بذلك يؤثر في التنبيه العصبي والسيالة العصبية في الدماغ.

يتأخر مفعوله بالظهور ٦ ـ ١٠ أيام.

آثاره الجانبية:

١ ـ اضطرابات هضمية.

٢ ـ جفاف الفم.

٣ ـ وبجرع كبيرة قد يؤدي إلى ضعف في العضلات، وارتخاء، ونوم، وربما تشوش، تشنجات ثم غيبوبة.

ثانياً ـ المهدئات النفسية الصغرى

Minor Tranquilizers

وتستخدم بشكل خاص في علاج العصاب Neurosis ، وتؤدي إلى التهدئة، وتقلل التوتر والتهيج.

وتقسم إلى:

١ ـ مشتقات Benzodiazipines

٢ - Meprobamate

٣ - Hydroxyzine

المقارنة بين مضادات الذهان ومضادات العصاب:

١ - غالباً، مضادات العصاب تؤدي إلى التهدئة، وربما النوم.

٢ - مضادات العُصاب قد تؤدي للاعتياد العضوي Habituation (الاعتياد)، بينما مضادات الذهان لا تؤدي للاعتياد، ولكنها تؤدي إلى تأثيرات جانبية شبيهة بداء باركنسون Extrapyrimidal effects

٣ - مضادات العصاب آثارها الجانبية أقل.

٤ - يختلف الاثنان في آلية العمل:

٥ - آلية عمل مضادات العصاب Antianxiety, Antineuritic : تعمل من خلال التأثير على قاع الدماغ حيث تقوي GABA والتي تؤدي إلى تثبيط عمل الدماغ.

آليات عمل مضادات الذهان Antipyschotics :

أ - تثبيط غدة تحت المهاد Hypothalamus

ب - تثبيط مستقبلات الدوبامين والاستيل كولين.

ج - تؤثر في Reticular Formation, Basal gangilia

١ - **Meprobamate** :

من مشتقات الكحول البروبيلي.

يثبط الجهاز العصبي المركزي بطريقة شبيهة Barbiturafes (Phenobarbital) إلاّ أنه أقصر مفعولاً.

يؤدي إلى التهدئة والنوم، ويثبط REM لأن تأثيره مرخٍ للعضلات الهيكلية.

أستخدامه الآن قليل إذ تفضل عليه مشتقات Benzodiazipin

يمتص بالفم، ويستقلب بدرجة كبيرة بالكبد.

آثاره الجانبية :

١ ـ دوخة ، دوار.
٢ ـ اعتياد واعتماد عضوي : أعراض انقطاع .
٣ ـ تثبيط تكوين مكونات الدم .

٢ ـ Benzodiazepines :

في الوقت الحاضر تعتبر هذه المجموعة أكثر الأدوية استخداماً كمضادة للقلق (Antianxiety) ، وتضم هذه المجموعة الأدوية التالية :

- Diazepam (Valium)
- Chlordiazepoxide (Librium)
- Flurazepam (Dolmane)
- Nitrazepam (Mogadon)
- Lorazepam (Ativan)
- Oxazepam

تختلف هذه المجموعة من الأدوية بالدرجة الأولى في طول المفعول ، ويفضل عادة في علاج القلق استعمال الأدوية طويلة المفعول .

الحركية الدوائية :

١ ـ جيدة الامتصاص من القناة الهضمية .
٢ ـ تتوزع جيداً في مختلف أنحاء الجسم بسبب ذائبيتها العالية في الدهن .
٣ ـ تختلف في عمرها نصف الزمني ، فالأدوية طويلة المفعول تفضل كمضادة للقلق ، والأدوية قصيرة المفعول تفضل كمنومة .
٤ ـ تستقلب في الكبد وبعض الأحيان تنتج نواتج استقلابية فعالة مثل Chlordiazepoxide, Diazepam

التأثيرات الدوائية:

١ ـ مضادة للقلق: والقلق عبارة عن شعور سيء مع إحساس بالخوف، ويصاحبه أعـراض جسمية مثل: التعرق، والتعب، واضطرابات هضمية، وانقباض في الصدر والحنجرة، وصعوبة في التنفس.

٢ ـ مهدئة ومنومة.

٣ ـ مضادة للاختلاجات.

٤ ـ مرخية للعضلات.

٥ ـ مضادة للاكتئاب.

الأعراض الجانبية:

١ ـ على الجهاز العصبي المركزي: نعاس، شعور بالتعب، عدم تناسق الحركات، اضـطراب بالـرؤيا، ارتبـاك ذهني. وهناك أعراض أقل حدوثاً مثل: التهيج، هلوسة أثناء النوم.

٢ ـ أعراض تحسسية وهي قليلة الحدوث.

٣ ـ عندما يعطى Diazepam بالوريد، يؤدي لتثبيط الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي، ألم مكان الجرعة.

هذه المجموعة من الأدوية أكثر أمناً من الباربيتورات، والجرع الكبيرة منها نادراً ما تحدث الوفاة، حتّى أنها لا تُفقد الوعي في أحيان كثيرة.

تختلف عن الباربيتورات أيضاً في أنها لا تنبه خمائر الكبد.

جرع كبيرة ولفترات زمنية طويلة تسبب الاحتمال، وقد تسبب الإدمان، لكن أقل من الباربيتورات وغيرها من مثبطات الجهاز العصبي المركزي.

Benzodiazepine مشتقات

الاسم العلمي	الاسم العلمي	التركيب الكيميائي	الجرعة
Diazepam	Valium		2-10 mg 2-4 times [illegible]ay
Chlordiazepoxide	Librium		5-10 mg [illegible]
Flurazepam	Dalmane		15-30 mg'
Nitrazepam	Mogadon		5-10 mg'
Lorazepam	Ativan		1 mg 2-4 times/day
Oxazepam	Serax		[illegible]-30 mg [illegible] times/day

ـ جدول يبين مشتقات جديدة من بنزوديازيبام ـ

	$t_{1/2}$ (hr)
- Clobazam	9.30
- Triazolan	2.2
- Chlorazepate	1 - 2
- Nitrazepam	18 - 31
- Temazepam	7.3 - 8.3
- Medazepam	1 - 2
- Bromazepam	
- Ketazolan	
- Desmethyl diazepam	51 - 100

Diazepam

مهـدىء نفسي بسيط، من مجمـوعـة بنـزوديازبين، وهـو أقـوى مفعـولاً من كلورديسازبوكسايد «مهدىء نفسي بسيط من مجموعة بنزوديازبين» الذي يشبهه في أعراضه الجانبية.

يفيد في معـالجـة القلق والتـوتـر النـاجم عن حالات الإجهاد، وفي معالجة الأمـراض الجسدية التي يصاحبها عامل عاطفي، كما يفيد في معالجة الأمراض العصبية النفسية التي تتجلى بالتوتر والقلق والاكتئاب.

يفيد في معالجة أعراض الانقطاع عن الكحول حيث يشفي أعراض الاهتياج والارتعاش والهذيان والهلوسة.

ويفيد في علاج الشلل النصفي السفلي والكزاز.

ويفيد كذلك في معالجة الأرق والهموم والخوف قبل العمليات الجراحية أو بعدها.

ويفيد كعامل مساعد في معالجة تشنج العضلات الناجم عن التهاب العضلات والمفاصل، والشلل الدماغي (Cerebralpalsy)

الجرعة:

٥ ـ ٣٠ ملغم يومياً مقسمة على جرعات:
٢ ـ ٢٠ ملغم بالعضل أو بالوريد، تكرر كل ٢ ـ ٤ ساعات عند الضرورة.
وكحد أقصى ٣٠ ملغم خلال ٨ ساعات.

الأطفال حتى السنة الأولى: ٥٠ ميكروغرام كل كيلو غرام من وزن الجسم أربع مرات يومياً.
من سن ١ ـ ٥ سنوات ٢ ملغم يومياً.
من سن ٦ ـ ١٢ سنة ٤ ملغم يومياً.

الآثار الجانبية السامة (السمية) Adverse Reactions

الآثار الجانبية للديازيبام ومركبات البنزوديازبين عادة خفيفة ونادرة، أو غير منتظمة: دوار خفيف، خمول وكسل، اختلاجات (عدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية) وهي الأكثر شيوعاً، وتعتمد هذه الآثار على الجرعة.

والمرضى الكبار في السن هم الأكثر عرضة أو حساسية لهذه الأعراض، ويمكن ملاحظة بعض التأثيرات الأخرى مثل: انخفاض ضغط الدم، اضطرابات معدية معوية، اضطرابات بصرية، طفح جلدي، احتباس البول، صداع، ارتباك (تشوش)، دوار أو دوخة، تغير في الطاقة الانفعالية (النفسية). ويوجد تقارير عرضية عن حالات غير سوية بالدم ـ اليرقان ـ شعور بالعداء.

وبجرعات عالية ينبه CNS وينتج كآبة وغيبوبة.

في بعض الأحيان علاج المرضى الذين يعانون من اضطرابات على نحو خطير بمجموعة بنزورديازيبين يؤدي إلى أعراض متناقضة حيث تعمل على الاستفزاز والإثارة بدلاً من التهدئة.

وهناك مخاطرة من الاعتماد على الباربيتورات (النوع الكحولي) حيث ظهرت أعراض الانقطاع، وتتضمن اضطرابات عنيفة (تشبطات)، وتم ملاحظة مثل تلك

الاضـطرابات عند مرضى كانوا يتناولون جرعات كبيرة من بنزورديازيبين عندما تم إيقاف الدواء على نحو مفاجىء. (يوجد أعراض انقطاع للديازيبام).

حقن الديازيبام في الوريد مؤلم، وقد ظهر التهاب الوريد التخثري، وتم اعتباره بسبب ترسب الديازيبام في الوريد.

علاج السمية:

ليس هناك طرق معالجة معينة أو محددة:

في الحالة الخطرة للجرعة المفرطة (العالية من بنزورديازيبين، يجب إفراغ المعدة بواسطة الغسل.

الشفاء عادة يأتي بعد أو يتبع معالجة الأعراض.

وللديلزة أهمية قليلة في علاج السمية.

التحذيرات (مضادات الاستطباب):

يجب الحذر عند إعطاء الديازيبام للمرضى الكبار في السن، والذين بشكل خاص أكثر حساسية للأعراض الجانبية له. وللمرضى الذين لديهم اختلال وظيفي بالكبد أو الكلى، كذلك لمرضى الجلوكوما.

المرضى الذين يتعرضون لزيادة في تعدد وخطورة نوبات الداء الصرعي الكبير إمّا خلال المعالجة بالديازيبام، أو بعد الانقطاع المفاجيي.

الكحـول ربما يغير الاستجابة للديازيبام، حيث ربما يزيد من تثبيط الجهاز العصبي المـركـزي (CNS) . وربما يقلل من قدرة المريض على قيادة المركبات وتشغيل الآلات.

واستجابة الجسم لمضادات التجلط تضح أنها لا تتأثر بالديازيبام.

الامتصاص والاستقلاب والطرح:

يمتص الـديازيبام بسرعة من الطرق المعوية ـ المعدية (الجهاز الهضمي).

تركيز الدم يميل إلى التغير حيث أن جرعات ١٠ ملغم بالفم أنتجت تركيز حوالي ٢٠٠ ملغم لكل ملليتر. واتضح أن الديازيبام يرتبط بشكل واسع مع بروتينات البلازما (الدم).

يتم التخلص من الديازيبام بأسلوب أو طريقة ثنائي الطور بسبب التوزيع الأولي والتحـول الـلاحق إلى أيضات نشيطة. وقد تم اكتشاف (Desmethyldiazepan) وهو ناتج استقلاب.

٣ ـ مشتق هيدروكسيل و Temazepam بالدم:

ونجد أن ٧٥٪ من الجرعة تفرز عن طريق البول بشكل رئيسـي كـ Oxazepam متحد ١٠٪ ملغم من الجرعة يتم إفرازها على البراز. والديازيبام ينتشر أو يمر عبر المشيمة، ويُفْرَز في حليب الأمهات المرضعات.

الاستخدام:

ديازيبام هو من مجموعة Benzodiazepine وهو مهدىء ـ مضاد للتشنج ـ، مُرخٍ للعضلات، ولعلاج فقدان الذاكرة.

ويستخـدم في علاج حالات القلق والتـوتر كمهدىء ومسكن، وللتحكم في انقباض العضلات مثل التيتانوس (مرض تتشنج فيه عضلات العنق والفك)، ويفيد في علاج أعراض الانقطاع عن الكحول.

إنه ذا أهمية للمرضى الذين يخضعون لعمليات التجبير والتنظير «عملية إدخال أداة أنبوبية لفحص الجزء الداخل من عضو الجوفة، والتعديل القلبي.

ـ عند إعطائه بالفم، قد يكون مفيداً في معالجة مرضى الصرع. وهو العلاج المقترح عند إعطائه بواسطة الحقن للتحكم بحالات الصرع.

ـ ويستخدم في طب الأسنان إمّا لتهدئة المريض، أو يعطى ليسـكن المريض خلال عمليات الأسنان.

ـ الجرعة المعتادة عن طريق الفم لحالات القلق الخفيف هي ٢ ملغم ثلاث مرات يومياً تزداد في الحالات الخطرة إلى ٣٠ ـ ٤٠ ملغم يومياً مقسمة على جرعات.
ـ حتى ٣٠ ملغم يمكن استخدام الجرعة كمنومة.
ـ في حالة التشنج أو التقلص العضلي ٢ ـ ١٥ ملغم يمكن إعطاؤها يومياً مقسمة على جرعات تزداد في الحالات العضلية الخطيرة إلى ٦٠ ملغم يومياً.
ـ ديازيبام في بروبلين غلايكول يعطى كحقنة بالعضل أو الوريد، وينصح بإبقاء المريض مستلق على ظهره على الأقل لمدة ساعة بعد الحقن.
ـ الحقن عبر الوريد يجب إجراؤه ببطء وتأنٍّ، وبمعدل ١ ملليتر لكل ٥ ملغم (½ ٪) من المحلول لكل دقيقة.
ـ والمحلول للحقن الوريدي بالتسريب يمكن تحضيره بإضافة ٤٠ ملغم من الديازيبام ٠,٥٪ كمحلول في البروبلين غلايكول، وليس أقل من ٥٠٠ مل من حقن كلوريد الصوديوم أو حقن الدكتروز، وهذا المحلول يجب أن يحضر طازجاً، ويجب استخدامه خلال ٦ ساعات.
ـ في حالات القلق الخطيرة أو التقلصات العضلية الجادة ١٠ ملغم من الديازيبام يمكن إعطاؤها إمّا بالعضل أو الوريد، وتكرر العملية بعد ٤ ساعات.
ـ مرضى التيتانوس يمكن إعطاؤهم ١٠٠ ـ ٣٠٠ ملغم لكل كيلوغرام من وزن الجسم في الوريد، وتكرر كل ١ ـ ٤ ساعات. وكبديل وبالتسريب المستمر من ٣ ـ ١٠ ميكروغرام لكل كيلوغرام كل ٢٤ ساعة يمكن استخدامه أو جرعات مساوية يمكن إعطاؤها بواسطة أنبوب في الاثني عشر.
في حالات الصرع ١٥٠ ـ ٢٥٠ ميكروغرام لكل كيلوغرام تعطى بالعضل أو الوريد كحقنة وتكرر إذا احتاج الأمر بعد ٣٠ ـ ٦٠ دقيقة.
يمكن للمريض التحكم بمنع تكرار النوبة المرضية بواسطة التسريب البطني بجرعة ٣ ملغم لكل كيلوغرام خلال ٢٤ ساعة.
ـ الجرعة الاعتيادية في العمليات الجراحية البسيطة (الصغيرة) وعمليات قلع الأسنان

٢٠٠ ميكروغرام لكل كيلوغرام بواسطة الحقن، ومعدلة حسب احتياجات المريض.

- الجرعة الأولية المقترحة للأطفال ١٠٠ - ٢٠٠ ميكروغرام لكل كيلوغرام من وزن الجسم يومياً بالفم، ولكن تعطى كحد أقصى ٨٠٠ ميكروغرام لكل كيلوغرام من وزن الجسم يومياً، وجرعات حتى ٢٠٠ ميكروغرام. يمكن إعطاؤها كحخفنة بالعضل أو الوريد.
- الأشخاص المسنين والضعفاء يمكن إعطاؤهم نصف الجرعة العادية للشخص البالغ.

التحضيرات (الأشكال الصيدلانية):

- ديازيبام كبسولات: كبسولات تحتوي على ديازيبام. تحفظ بعيداً عن الضوء.
- ديازيبام إكسير: يحتوي على ديازيبام ٢ ملغم لكل ٥ ملليلتر.
- ديازيبام حقن: محلول معقم من ديازيبام في بروبيلين - غلايكول.
- ديازيبام حقن: محلول معقم في مذيب مناسب.

درجة الحموضة (PH) له ٦,٢ - ٦,٩. القوة الاعتيادية ٥ ملغم لكل ملليلتر، ويحفظ بعيداً عن الضوء.

- ديازيبام أقراص: أقراص تحتوي ديازيبام ٢، ٥، ١٠ ملغم. ويحفظ بعيداً عن الضوء.

تاسعاً ـ مضادات الصرع

Antiepileptics

الصـرع هو في الأغلب مجمـوعـة من الأمراض التي تتميز بإصابة المريض بنوبات من التشنجات مع فقدان للتوازن والوعي، وربما الغيبوبة . وهذا المرض يعود على فتـرات متكـررة وبنمط معين، وغالباً ما يكون ناتجاً عن اضطراب في عمل الجهاز العصبي المركزي، وقد يكون ناتجاً عن أسباب منها:

أ ـ أورام الدماغ .

ب ـ اضطرابات استقلابية ونقص في بعض الأنظيمات الحيوية .

ج ـ حوادث وإصابات الرأس والدماغ . . . الخ .

نسبة وجود الصرع تقريباً ١٪، ومعدل السيطرة على المرض تصل إلى ٨٠٪، وليس كل تشنج صرع، ولكن غالباً ما يرافق الصرع تشنجات مميزة .

أنواع الصرع :

١ ـ الصرع الكبير **(Major Epilepsy) Grand Mal Epilepsy** :

وهـو أكثر الأنواع شيوعاً، ويدعى أيضاً Tonic - clonic . ويتميز بحدوث نمنمة واضـطراب في الـرؤيا يتبعـه تصلب في الأطـراف العليا (لـلأمـام)، والـسفلى (لـلأسفـل) Tonic ، يتبع هذا الطور حدوث الرجفة، وتقلصات في اليدين والرجلين Clonic ، زَبَـد بالفم، توسـع شديد في حدقة العين، تسارع في ضربات القلب، وارتفـاع في ضغط الـدم، وربمـا الغيبـوبـة، وقـد تستمـر عدة دقـائق ثم يصحو

بعدها المريض كأنّ شيئاً لم يحدث.

أهم شيء حماية المريض أثناء السقوط (الغيبوبة) لأن الأذى غالباً ما يحصل في هذه الفترة مع المحافظة على التنفس والمجاري التنفسية، لأن المريض قد يشعر بضيق في التنفس وازرقاق.

۲ ـ الصرع الصغير (Minor Epilepsy) Petit Mal

يحدث غالباً في الأطفال بعد سن السادسة، وتكاد تختفي تماماً بعد البلوغ. هنا التشنجات تكون لفترة قصيرة جداً، وتستمر لثوان معدودة، وتتميز بفقدان مؤقت للذاكرة بالمحيط وللحظات لا تؤدي لفقدان الوعي أو الغيبوبة، أو السقوط، وإنما تأثر لحظي يختفي بسرعة.

غالباً ما يمكن تتبع هذا العرض بتصوير كهربائي للدماغ، وتتميز بحدوث نمط معين في التخطيط.

۳ ـ الصرع البؤري (Partial motor seizures) Focal seizures

تتميز بحدوث خلل في منطقة محددة من القشرة الدماغية. تتميز بحدوث تقلص في جهة معينة من الجسم، أو حتى في طرف محدد ثم قد تنتشر إلى كل أنحاء الجسم، ليست مصاحبة بفقد للوعي.

٤ ـ Psychomotor or Temporal lobe seizure :

تشنجات جزئية بأعراض مختلفة ومعقدة، وسببها أو مصدرها منطقة محددة (Mesial-anterior Temporal Lobe) وتتميز بحدوث نمنمة واضطراب الرؤيا، مع هذيان بسيط، وخلال النوبة قد يستمر المريض بعمله أو قد يحدق في الفراغ، ولا يستجيب أثناء المناداة عليه.

ملاحظة: من المهم تثقيف المريض والناس المحيطين به بطبيعة الصرع، والتركيز

على أنه ليس مرضاً جنونياً، وإنما مجموعة أعراض يمكن السيطرة عليها بالعلاج المناسب مع مراعاة المريض لحالته والتنبه لنوبات التشنج التي تصيبه من حيث وقتها وطبيعتها.

العلاج:

العلاج موجّه نحو السيطرة على التشنجات والاختلاجات أو منع حدوثها (Anticonvulsants) .

غالباً نبدأ بجرعة قليلة، وتزاد تدريجياً حتى:

أ ـ نسيطر على التشنجات أو

ب ـ تبدأ الأعراض السمية بالظهور.

تصنيف مضادات الصرع Classification of Antiepileptics

١ ـ مشتقات Hydnation مثل:

Ethotoin, Methoin, Phenytion

٢ ـ الباربتورات Barbiturates مثل:

(Mephobarbitone) Methylphenobarbitone, Phenobarbitone
Primidone, Metharbitone

٣ ـ مشتقات Acetylurea مثل:

(Phenacemide) Phenylacetylurea

٤ ـ مجموعة Oxazolidinedion مثل:

Paramethadione, Trimethadione

٥ ـ Succinimides مثل:

Methsuximide, Ethosuximide, Phensuximide

٦ ـ متفرقات Miscellaneous مثل:

Sulthiame, Bromides, (Depakine) Sodium Valproate
(Carbatol, Tegretol) Carbamazepine, Acetazolamide
Amphetamine, Diazepam

مشتقات Hydantion

١ ـ Phenytion

استخدم منذ ١٩٣٨م، فعّال بشكل خاص في علاج الداء الصرعي الكبير، والأنواع الأخرى باستثناء الداء الصرعي الصغير.

الحركية الدوائية:

امتصاصه جيد من القناة الهضمية.

يستقلب بدرجة كبيرة في الكبد بإضافة مجموعة الهيدروكسيل. نواتج الاستقلاب ذوابه في الماء وتطرح بسرعة مع البول.

الاستقلاب له طاقة محددة، وإذا زادت الجرعة المأخوذة يتراكم في الدم ويؤدي لأعراض سُمية. منسبه العلاجي صغير جداً.

Phenytion يزيد من استقلاب الأدوية الأخرى، لأنه ينبه انظيمات الكبد ٩٠٪ من الجرعة ترتبط ببروتينات الدم (بالتالي مرضى الكبد يحتاجون لتعديل في الجرعة أقل).

هناك منافسة على الارتباط بالبروتين بينه وبين الأدوية الأخرى ذات الارتباط العالي بالبروتينات مثل Valproic acid ومضادات الالتهاب.

الآثار الجانبية:

١ ـ تحسسية Allergic

٢ ـ سمية تعتمد على الجرعة.

٣ ـ سمية مزمنة.

التحسس: الأعراض تظهر بعد أسبوعين لثلاثة أسابيع مصاحبة بحكة، حمى، طفح جلدي. وفي بعض المرضى قد تصبح أكثر خطورة، وتتطور لتشكل سمية على

الكبد، وتثبيط لنخاع العظام، ونقص في عدد كريات الدم.

السمية المعتمدة على الجرعة: سمية حادة تظهر بشكل غير طبيعي للعين وتشوش في الرؤيا.

السمية المزمنة: تظهر عند أخذ الدواء لمدة أكثر من ٢٠ عاماً، وبعضها يظهر على الأطفال مثل التهاب اللثة. كذلك يظهر التشعر عند الفتيات، نقص في حمض الفوليك، نقص الكالسيوم ولين في العظام (تؤثر في امتصاصهم من الأمعاء)، آثار شبيهة بـ SLE

استخدامه في الحمل: يفضل عدم استخدامه واستبداله بأدوية أخرى.

كانت نسبة إصابة المواليد بشفة الأرنب أكثر عند النساء اللواتي تناولن الدواء أثناء الحمل.

٢ - Carbamazepine (Carbatol, Tegetol) :

بالتركيب له صلة بمضادات الكآبة ثلاثية الحلقات.

يستخدم منذ فترة طويلة (١٥ عاماً وأكثر).

يستخدم في علاج كل أنواع الصرع باستثناء الداء الصرعي الصغير. متميز بارتفاع ثمنه وارتفاع سميته.

آليته في العمل غير واضحة تماماً. لا يؤثر في GABA . تأثيره ضعيف على Reuptake (عملية الاسترجاع).

الحركية الدوائية:

يمتص من القناة الهضمية.

يستقلب بنسبة كبيرة في الكبد. بعض نواتج الاستقلاب فعّالة طبّياً، ولكن بدرجة أقل من الدواء نفسه. يتأثر استقلابه بالأدوية التي تنشط انظيمات الكبد خاصةً Phenytion الذي يقلل من تركيز Carbamozepine . يرتبط بالبروتينات بنسبة ٧٥٪. يطرح مع البول.

الآثار الجانبية:

سميته تعتمد على الجرعة: تشوش في الرؤيا، الشعور بعدم الاتزان والتهدئة خاصةً إذا تجاوز التركيز ١٠ ملغم/مل. ويمكن تقليل هذه الآثار بتقليل الجرعة.

تأثيرات أخرى مثل: فقر الدم اللاتكويني، وتظهر في بداية استخدام العلاج، لذا يجب مراقبة الدم أسبوعياً لأول ٣ شهور من استخدام العلاج.

إطلاق ADH عند بعض الأشخاص.

٣ - Barbiturates

أكثرها استخداماً هو Phenobarbitase أمّا باقي أفراد المجموعة فتسبب من التهدئة أثناء استخدام الجرعة الطبية.

يستخدم في علاج كل أنواع الصرع باستثناء الداء الصرعي الصغير.

يثبط القشرة الدماغية خاصةً (Motor area) وبالتالي يثبط التشنجات الحركية الدوائية.

امتصاصه من القناة الهضمية بطيء، والتركيز الثابت في الدم يحتاج من ٢ - ٣ أسابيع، كما أن $T\frac{1}{2}$ ٤٨ - ٩٦ ساعة.

الجرعة: ١٠٠ - ١٥٠ ملغم/يومياً.

٤ ملغم/كغم من وزن الطفل

يمكن استخدامه I.M, I.V حيث امتصاصه بعد الحقن العضلي أفضل من Phenytion

الاستقلاب: ينشط انظيمات الكبد، وبالتالي ينشط الاستقلاب خاصةً لمضادات التخثر، ٥٠٪ من الجرعة تربتط ببروتينات الدم. يستقلب في الكبد إلى نواتج غير فعالة. ٢٥٪ من الجرعة تطرح مع البول بدون استقلاب.

الآثار الجانبية :

يعتبر من الأدوية قليلة السمية نسبياً. قد يحدث التهدئة، تشوش في الرؤيا، ترنح، ويعتمد ذلك على كمية الجرعة.

آثار تحسسية : حكة، طفح جلدي.

*** Primidone**

يستقلب في الجسم إلى Phenylethyl malonide, Phenobarbitone ، والاثنان لهما تأثير مضاد للتشنجات.

٤ - Succinimides

تستخدم بشكل خاص في علاج الداء الصرعي الصغير. ومن هذه المجموعة :

*** Ethosuximiol**

يستعمل للداء الصرعي الصغير، ونسبة التحسن ٨٠ - ٩٠٪ من المرضى ولا يُفيد في الأنواع الأخرى من الصرع.

الحركية الدوائية :

تمتص بسرعة من القناة الهضمية، التركيز في الدم بعد ١ - ٢ ساعة من تناوله.

$\frac{1}{2}$ ٣٠ ساعة عند الأطفال، و ٥٥ ساعة عند الكبار. يستقلب بواسطة الأكسدة في الكبد إلى نواتج استقلابية غير فعالة.

الجرعة : ١٠ - ٢٠ ملغم/كغم مقسمة على جرعتين، وجرعة واحدة للكبار، أو ٢٥٠ ملغم في اليوم تزداد تدريجياً.

الآثار الجانبية :

قليلة، وربما تحدث نقصاً مؤقتاً في عدد كريات الدم البيضاء، وربما نقصاً في

كل كريات الدم.

آثار أخرى مثل الصداع، التهدئة، اضطرابات هضمية.

٥ - Valproic acid

- من حيث التركيب سلسلة متشعبة من أحماض دهنية. لا يحتوي على النيتروجين.
- يستخدم في علاج كل أنواع الصرع.
- آليته في العمل تثبيط الانظيم الذي يحطم GABA

الحركية الدوائية:

تمتص بسرعة من القناة الهضمية، والتركيز الأعلى يصل خلال ساعتين من تناوله، ت ½ = ٨ ساعات.

يُعطى من ٣ - ٤ مرات يومياً.

الجرعة: من ١٠ - ٦٠ ملغم/كغم.

- يستقلب في الكبد إلى نواتج غير فعالة.
- يثبط استقلاب Phenobarb (بتركيز مرتفع).
- يرتبط ببروتينات الدم بدرجة كبيرة.

الآثار الجانبية:

اضطرابات هضمية، غثيان، قيء، وتقلل بإعطاء الجرعة بالتدريج وأخذ الدواء مع الطعام.

آثار أخرى: تلف في الكبد وخاصة في الأطفال بعد استخدام لعدة شهور متواصلة.

٦ - Benzodiazipine

Clonazepam خاصةً في الحركي النفسي Psychomotor الذي يحدث في

الأطفال. يمتصل بسرعة من القناة الهضمية، $t_{\frac{1}{2}}$ = ٢٤ ساعة.

آثاره الجانبية: التهدئة، ثقل الحركة.

٧ - Oxazolidines

عاشراً ـ منبهات الجهاز العصبي المركزي

Central Nervous Stimulant

ـ هذه الأدوية تنبه الجهاز العصبي المركزي، وعادة تنبه مركز التنفس، وهذا التأثير الأخير هو أهم تأثيراتها، وتستخدم من أجل هذا التأثير.

ـ هذه المجموعة ليس لها في الأغلب تأثير على القلب، وتأثيرها ضعيف على المركز المعروف بـ (Vasomotor center)

ـ تنبه القشرة الدماغية وتؤدي إلى حالة من الاستيقاظ والتنبيه.

ـ أكثر استخدامها كترياق للتسمم بالمهدئات والمنومات مثل الباربيتورات.

تصنيف منبهات الجهاز العصبي المركزي

Classification of Central Stimulants

١ ـ أدوية ذات تأثير مباشر على الجهاز العصبي المركزي Directly acting :

أ ـ منبهات القشرة الدماغية **Predominantly cortical stimulants** مثل:

ـ قلويدات الزانثين:

Amphetamine (Xanthine alkaloids)

Pipradrol, Methylphenidate, Methylamphetamine

ب ـ منبهات اللب الدماغي **Predominantly Medullary Stimulants** مثل:

Bemegride, Nikethamide, Pentylenetetrazol, Picrotoxin

Carbondioxide, Camphor, Amiphenazole

ج ـ منبهات النخاع الشوكي **Predominantly Spinal Stimulants** مثل:

Strychnine

٢ ـ أدوية ذات تأثير غير مباشر **Indirectly acting** مثل :

Nicotine, Veratrum, Ammonia, Lobeline

١ ـ مجموعة الزانثينات Xanthines derivatives

هذه المجموعة تضم القلويدات مجموعة Purine وهي :

1) Caffeine. 2) Theophylline. 3) Theobromine. 4) Aminophulline. 5) Acepiphylline

الكافيين أكثرها تنبيهاً للجهاز العصبي المركزي، يليه الثيوفيللين، ثم الثيوبرومين، ويمكن الحصول على هذه القلويدات من كل من :

أ ـ بذور القهوة.

ب ـ أوراق الشاي.

ج ـ بذور الكولا.

د ـ بذور الكاكاو.

ـ هذه المجموعة من الأدوية تؤثر على القشرة الدماغية، فتزيد من الاستيقاظ والنشاط، ويقل الشعور بالتعب، وتنبه المراكز الموجودة في النخاع المستطيل مثل مركز التنفس.

ـ الحبل الشوكي أقل تأثراً بهذه المواد من القشرة الدماغية.

ـ (٥٠ ـ ١٠٠) كبسولة من القهوة تؤدي لحدوث الاختلاجات.

ـ الكافيين يؤثر على عضلة القلب أيضاً ويعمل على زيادة عملها.

التأثيرات الدوائية لهذه المجموعة :

١ ـ مدرة للبول خاصة الثيوفيللين.

٢ ـ مرخية للعضلات الملساء، خاصة عضلات القصبات خاصة الثيوفيللين (Aminophylline)

٣ ـ توسيع الأوعية الدموية التاجية، وتضييق الأوعية الدموية الدماغية.

آلية العمل:

تثبط هذه المجموعة انظيم يدعى **Phosphodiesterase** وهو مهم في تحويل **ATP** إلى **Cyclic AMP** ، وهذا الأخير مهم في عملية انتقال النبضة العصبية.

ملاحظة: يستخدم الكافيين مع بعض الأدوية لزيادة فعاليتها مثل:

- Aspirin
- Paracetamol
- Codeine
- Ergotamine
- Phenacetine

٢ ـ الكوكائين Cocaine

وقد تم درساته سابقاً في أدوية التخدير الموضعي، ولا يستعمل لغايات تنبيه الجهاز العصبي المركزي لأنه يسبب الإدمان، وهو من العقاقير الخطرة.

٣ ـ امفتامين ومشتقاته Dextroamphetamine

(مقلد للودي) Methamaphetamine

المشتقات التخليقية للامفتامين تفضل على الامفتامين بسبب تأثيرها الأقوى على الجهاز العصبي المركزي وتأثيرها الأضعف على الجهاز العصبي الطرفي، وقد تم شرحه سابقاً.

أحد عشر ـ الأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون (الارتعاش) (مضادات متلازمة الرعاش) Anti Parkinsonism

أسباب داء باركنســون:

في أغلب المـرضى أسبابه غير معروفة، وفي البعض الآخر ينتج من أسباب مرضية، وعـائية أو دوائية Phenothiozines . ويتفق مجمـوعـة كبيرة من العلماء أن أسباب أعراضه المرضية هو نقص الدوبامين Dopamine في الجهاز العصبي المركزي.

أعراض داء باركنسون:

رجفة في الأطراف، تصلب في العضلات، فقدان الحركة، تغير في الصوت.

ما هي التغيرات التي تحدث في الناقلات العصبية في داء باركنســون:

عدم توازن بين النواقل التي تحدث تهيج (Excitatory) ، والنواقل التي تحدث تثبيط (Inhibitory) في الدماغ خاصة في المنطقة التي تدعى Basal ganglia ، ويظهر عدم التوازن كالتالي: نقص دوبامين، نقص في GABA ، زيادة في الاستيل كولين، لذلك يكون هناك زيادة في الاستيل كولين ونقص في دوبامين.

علاج داء باركنسون يكون كالتالي: إمّا

١ ـ زيادة فعالية الدوبامين.

٢ ـ أو تقليل تأثير الاستيل كولين.

أهداف معالجة مرضى متلازمة الارتعاش

١ ـ التخفيف من تصلب العضـلات والتقليل من الـرجفة في الأطراف، وتحـسين الحركة عند المريض.

معظم الأدوية تقلل من تصلب العضلات أكثر من تأثيرها على الارتجاف أو تحسينها لحركة المريض. ومن الجدير بالذكر أن العلاج الطبيعي Physiotherapy له تأثير واضح للتخفيف من هذه الأعراض.

٢ ـ التحسين من نفسية المريض مع الأدوية الأولية يمكن إعطاؤه مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

٣ ـ علاج الأعراض: هناك أعراض يجب معالجتها سريعاً مثل زيادة إفراز اللعاب، الطفح الدهني Seborrhoea والتعرق.

٤ ـ علاج الـسـبـب إن أمـكـن: إذا كان الـسبب دوائياً كتعـاطي الأدوية مثـل Phenothiazines أو Reserpine فوقف هذه الأدوية كفيل بمعالجة المرضى.

تصنيف مضادات متلازمة الارتعاش

Classification of Antiparkinson Drugs

١ ـ معوضات الدوبامين مثل Levodopa

٢ ـ Amantidine

٣ ـ Elantrine

٤ ـ أدوية تزيد من إنتاج الدوبامين مثل Lesuride, (Parlodel) Bromocryptine

٥ ـ متفرقات Miscellaneous

أ ـ شالات النظير الودي **Anticholinergics** مثل:

(Artane) Benzhexol, Atropine

(Cogentin) Benzotropine, Biperiden, Procyclidine

ب ـ مضادات الهيستامين Antihistaminics مثل:

Orphenadrine, Promethazine, Diphenhydramine

ج ـ مشتقات Phenothiazines مثل:

Ethopropazine

مضادات داء باركنسون:

١ ـ شالات نظير الودي Anticholinergic

تستخدم المشتقات التخليقية للأتروبين بدل الاتروبين نفسه، وتمتاز عن الاتروبين بالمميزات التالية:

أ ـ تأثيرها المركزي أكبر من تأثير الاتروبين المركزي.
ب ـ تأثيرها الطرفي أقل من تأثير الاتروبين الطرفي.

من شالات نظير الودي المستخدمة حالياً: الاتروبين، والهيوسين، وهي شالات نظير ودي طبيعية، وهناك مشتقات تخليقية هي:

١ ـ Benzhexol (Artane) الجرعة ١ ـ ١٥ ملغم ويتوفر منه تحضيرات طويلة المفعول

٢ ـ Benztropine (Cogentin) يعطى بجرعة واحدة يومياً (٥, ـ ٦ ملغم) ويؤدي لحدوث النعاس

ملاحظات على شالات نظير الودي:

١ ـ شالات نظير الودي تحسن التصلب ولا تحسن الارتعاش.
٢ ـ الجرعة تعطى مقسمة وتزداد تدريجاً حتى يحدث التحسن أو تظهر الأعراض الجانبية.
٣ ـ الأعراض الجانبية لها تشبه أعراض الاتروبين الجانبية.

٢ ـ الأدوية المؤثرة على نشاط الدوبامين. ويمكن زيادة نشاط الدوبامين بالطرق التالية:

أ ـ إعطاء Levo dopa (L-dopa) لوحده.

ب ـ إعطاء Levo dopa مع مثبطات خميرة Decarboxylase طرفياً.

ج ـ إطلاق الدوبامين الموجود في الجسم.

د ـ تنبيه المستقبلات الدوبامينية.

هـ ـ تثبيط MAO .

أ ـ Levo dopa (L-dopa)

يعطى ويتحول في الجسم إلى دوبامين حسب المعادلة التالية:

$$\text{L - dopa} \xrightarrow[\text{Decarboxylase}]{\text{Dopamine}} \text{Dopamine}$$

ولا يعطى الدوبامين لأنه لا يمر عبر الحاجز الدموي الدماغي Blood brain barier

الحركة الدوائية:

ـ تمتص بصورة جيدة من الأمعاء الدقيقة، ولكنها تتعرض للاستقلاب بواسطة بكتيريا الأمعاء، وفي جدران الأمعاء. لذلك يكون الامتصاص مختلفاً.

ـ إذا أعطيت بالوريد يكون العمر نصف الزمني من ٣٠ ـ ٦٠ دقيقة، وإذا أعطي بالفم يحتاج لساعة حتى يصل لأعلى تركيز في الدم.

الجرعة Dosage

٥٠٠ ملغم تزيد بنسبة ٢٥٠ ملغم بعد اليوم الثاني أو الثالث. معدل الجرعة ٢ ـ ٣ غم/يوم بجرع مقسمة ٣ مرات يومياً. بعض المرضى يستعملون جرعة تصل إلى ٨ غم يومياً. ويستمر العلاج لمدة ستة أشهر.

الأعراض الجانبية Side Effects

١ ـ غثيان وقيء، ويمكن بعض الأحيان تلافيه بإعطاء الأدوية مع الطعام، أو استعمال مضادات القيء.

٢ ـ انخفاض ضغط الدم الانتصابي.

٣ ـ حركات لا إرادية.

٤ ـ اضطرابات نفسية مثل: الأحلام المزعجة، التهيج، جنون العظمة، ارتباك، هلوسة.

أيضاً من الأعراض الجانبية:

ـ اضطرابات في نظم القلب، تعرق، تلون البول باللون الداكن، إفرازات مهبلية.

ـ اضطرابات استقلابية: زيادة في هرمون النمو، نقصان البرولاكتين، زيادة الكولسترول.

التداخلات الدوائية:

١ ـ مع Pyridoxin (VB6) : يقلل فيتامين B6 مستوى L-dopa لأنه يزيد من فعالية خميرة Decarboxylase

٢ ـ مع Phenothiazines لأنها مضادة للدوبامين.

٣ ـ مع مثبطات MAO يؤدي لحدوث ارتفاع في ضغط الدم.

مضادات الاستطباب:

اضطراب نظم القلب، انفصام الشخصية.

ب ـ مثبطات خميرة Decarboxylase طرفياً:

من الأمثلة على هذه المجموعة:

- Methyldopahydrazine (Carbidopa)
- Benzerazide

هذه المجموعة من الأدوية تمنع استقلاب L-dopa خارج الدماغ، وبالتالي تؤدي إلى:

أ - تقليل جرعة L-dopa (٤ - ٥) مرات.

ب - يقل حدوث القيء والغثيان.

ج - لا يؤثر Pyridoxin على L-dopa

د - تظهر الفعالية بسرعة خلال (١ - ٢ أسبوع).

هـ - يقل حدوث اضطراب نظم القلب.

ج - إطلاق الدوبامين الداخلي:

ويمكن الحصول على هذا الأثر باستخدام كل من:

- Amphetamine
- Amantadine (Symmetril)

وخاصة الدواء الثاني.

* Amantadine :

مفعوله شبيه ل Levo dopa في داء باركنسون، حيث يقلل من الارتعاش والتصلب وفقدان الحركة، ولكنه أقل فعالية.

- يظهر مفعوله بسرعة ولكن التحسن الجيد لا يظهر إلّا بعد ٢ - ٣ أسابيع.
- الأعراض الجانبية مثل: أحلام وكوابيس، أرق، دوار، هلوسة، تشنجات، وذمة.
- يستخدم في المرضى الذين لا يستطيعون استعمال Levo dopa ويعطى بجرعة ١٠٠ ملغم يومياً على شكل كبسولات، ويمكن أن تصل الجرعة إلى ٢٠٠ ملغم.

د - تنبيه المستقبلات الدوبامينية:

ومن الأمثلة على هذه المجموعة:

- Bromocriptine (Parlodel)
- Apomorphine

- Lisuride (Dopergin)

: Bromocriptine

تأثيراته مختلفة بين المرضى، حيث يعطي تأثيراً يشبه Levo dopa في البعض لكنه أطول مفعولاً وأعراضه الجانبية العصبية والنفسية أكثر من L - dopa .

: Apomorphine

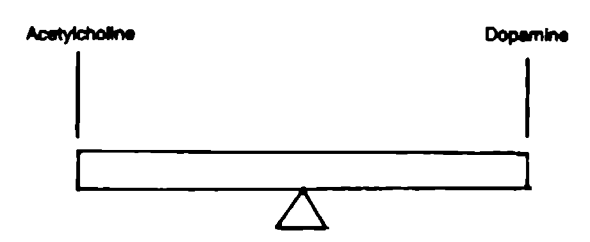
مثل الدوبامين يحدث القيء.
- له أعراض جانبية كثيرة وسمية في الإنسان، لذلك لا يستخدم حالياً لهذا الاستعمال.

هـ - مثبطات الخميرة المؤكسدة للأمين الأحادي Monoamino Oxidase Inhibitor

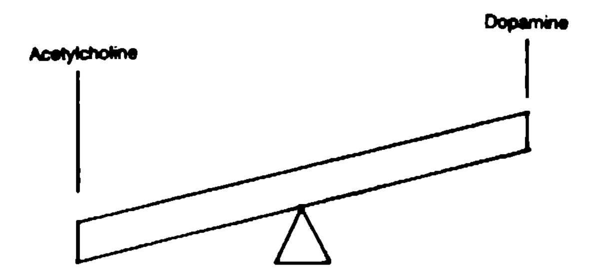
تثبط هذه المجموعة استقلاب الدوبامين بدون التأثير على النورادرينالين مثل : (Deprenyl)

ملاحظة : هناك مجموعات أخرى من الأدوية تستخدم في علاج داء باركنسون مثل :
- مضادات الهستامين Diphenhydramine
- أو Propranolol

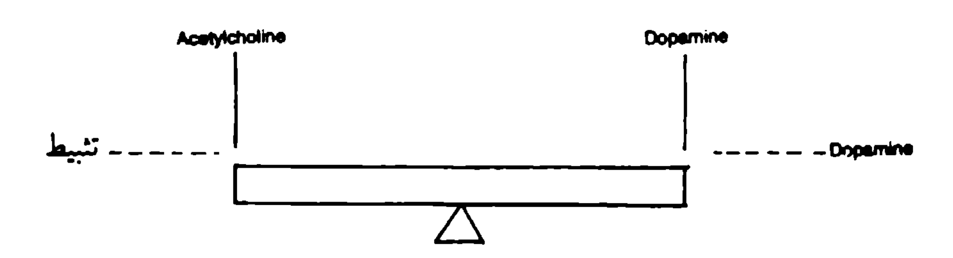
- رسم توضيحي لحدوث داء باركنسون وعلاجه -



الرسم الأول: التوازن الطبيعي بين الدوبامين والاستيل كولين.



الرسم الثاني: في داء باركنسون يقل الدوبامين مما يؤدي لزيادة تأثير الاستيل كولين.



الرسم الثالث: العلاج إمّا يثبط مفعول الاستيل كولين أو بزيادة تأثير الدوبامين.

الوحدة الخامسة

الأدوية المؤثرة على الجهاز الهضمي

Drugs Acting On G.I.T.

أولاً ـ مضادات الحموضة Antiacid

* مضادات الحموضة :

هي مواد تستخدم لمعادلة الحامض المُفرز في داخل المعدة وتصنف إلى :

ـ مضادات حموضة موضعية (Mgo, Al2O3 الخ . . .) .

ـ مضادات حموضة عامة مثال (NaHCO3)

كما أن بعضها يرسب Pepsin مثلب مركبات الالمينوم ، وتُعطى في الأغلب بعد الطعام بساعة إلى ثلاث ساعات تُفضّل في الاستخدام مضادات الحموضة الموضعية لأن تأثيرها يبقى في مكان إعطاؤها وتبقى فعاليتها طالما بقيت موجودة في القناة الهضمية .

تفضل التحضيرات السائلة على الصلبه .

١ ـ NaHCO3 بايكربونات الصوديوم

من مضادات الحموضة العامة تُسبب قلونة الدم تتميز بسرعة مفعولها . لكن بقصر مدة التأثير . رخيص الثمن ، سيء الطعم .

٢ ـ CaCO3 كربونات الكالسيوم

تصنف مع مضادات الحموضة الموضعية إلاّ أن بعض الكالسيوم قد يمتص إلى لدم ، ويسبب زيادة في الإفرازات المعوية .

قد يسبب الإمساك نتيجة تكوين CaCL2 الذي يتفاعل في الأمعاء مع الأحماض

الدهنية لتكوين صوابين غير ذائبه، إن مفعوله كمضاد حموضة أطول من الأول.

إذا أُخذ مع كمية كبيرة من الحليب قد تزداد نسبة الكالسيوم الممتصة وتؤدي إلى قلونة الدم.

٣ ـ هيدروكسيل المغنيسيوم Milk of Magnesia $Mg(OH)_2$

- سريع التأثير أطول مفعولاً من بايكربونات الصوديوم.
- أملاح المغنيسيوم مثل $MgCl_2$ التي تتكون في المعدة تعمل كَمُلَيِّن (بالخاصية الاسموزية) حيث يؤدي إلى حدوث إسهال.

٤ ـ أكسيد المغنيسيوم MgO

يتحول في المعدة إلى هيدروكسيل المغنيسيوم. أبطأ تأثيراً من رقم ٣.

٥ ـ ثلاثي سليكات المغنيسيوم $2MgO,3SiO_2$

مفعولها بطيء، من التحضيرات ذات القوام الجيلاتيني التي تعمل على تشكيل غلافه على جدار المعدة فتمنع القرحة. أما أملاح المغنيسيوم إذا امتصت فتكون خطرة في حالة أن المريض مصاب بهبوط أو فشل في عمل الكلية Renal failure .

٦ ـ هيدروكسيل الالمنيوم $AL(OH)_3$

من مضادات الحموضة التي ترسب وتُلغي فعالية الـ Pepsin إضافة إلى أنها تعادل الأحماض المفرزة Neutralization . كما يزيد من إفرازات وتضيع المخاط المبطن للقناة الهضمية. الالمنيوم يعمل على إرخاء العضلات الملساء المبطنة للقناة الهضميةن فيسبب الإمساك.

٧ ـ فوسفات الالمنيوم ـ كربونات الالمنيوم:

هيدروكسيل الالمنيوم قد يتفاعل في القناة الهضمية مع الفوسفات وتقلل من

امتصاصه ـ ضعف العظام. بينما فوسفات الالمينوم لا يؤثر في امتصاص الفوسفات.

ملاحظات عامة عن مضادات الحموضة:

ـ مضادات الحموضة تعمل كأدوية مساعدة لعلاج القرحة حيث أن المهم في القرحة هو:

١) الحامض HCL

٢) Pepsin

وفي علاج القرحة إمّا:

أ ـ نقلل إفراز الحامض باستعمال أدوية مثل (Librax) ، ومضادات الاستيل كولين، وبعض المهدئات المركزية.

ب ـ نعادل الحامض المفرز مثلاً:

$$AL(OH)3 + HCL \longrightarrow AL(CL)3 + H2O$$

ج ـ نقلل إفراز Pepsin —— Anticholinergics

د ـ نرسب Pepsin باستعمال أملاح الالمينوم.

ولا ننسى أن Pepsin يفــرز على هيئـة Pepsinogen ، ويحتـاج إلى تركيزH^+ لتحويله إلى شكله الفعال. بالتالي فإن مضادات الحموضة تؤثر تأثيراً غير مباشر على Pepsin . كما أنه يستخدم مع مضادات الحموضة مواد أخرى طاردة أو ماصة للغازات، لأن ارتفاع الحموضة واضطراب القناة الهضمية يكون مصاحباً بالغازات والنفخة إجمالاً.

١ ـ Dimethylpolysiloxane = Simethicone

وهي مادة مضادة للرغوة Antifoam يعمل على تكسير فقاعات الغازات الكبيرة إلى فقاعات أصغر مما يسهل عملية خروجها.

٢ ـ Kaolin :

مادة ماصة للغازات تدخل في تركيب العديد من مضادات الحموضة ومضادات الإسهال.

٣ ـ الفحم المنشط: كربون بحجم ذرات صغيرة جداً يمتص الغازات:

ثانياً ـ المسهلات والملينات

Laxatives + Cathartics

ـ هي مواد تستخدم في علاج الإمساك.

ـ الإمساك: اضطراب وظيفي في القناة الهضمية، وله عدة أسباب منها:

. الحمل.

. انخفاض البوتاسيوم في الدم.

. بعض الأدوية مثل (مورفين).

. سوء التغذية... الخ.

وقد يشكو المريض من ألم في البطن، عدم الشعور بالراحة، ألم في الظهر، ألم في الصدر، صداع... الخ.

العلاج:

يفضل العلاج بالاختيار السليم لنوع الغذاء المأخوذ، بزيادة شُرب السوائل (١٥ ـ ٢٠ كأساً)، وزيادة محتوى الغذاء من الألبان، خضروات وفواكه.

عند الإصابة بالإمساك يُنصح المريض:

أ ـ شُرب السوائل بكثرة.

ب ـ الغذاء: الإكثار من الألبان.

ج ـ تلبية الحاجة بالإخراج وعدم تأخيرها.

الملينات Laxatives

- هي مواد تزيد من حبس الماء في الأمعاء مما يُوسّع الأمعاء ويزيد من حركتها، وبالتالي تسهل طرح البراز (Bulk forming laxatives) .
- مفعولها غالباً خلال ٢٤ ساعة من تناولها.
- وغالباً ما تحتوي على نسبة مرتفعة من الألياف غير القابلة للهضم.

من آثارها الجانبية:

١ - آثار تحسسية.

٢ - امتصاص بعض الأدوية على سطحها مثل Digoxine

٣ - ضيق في الأمعاء إذا لم تؤخذ مع كمية كافية من السوائل.

من الأمثلة:

Bran : النخالة (نخالة الطحين).

Psyllium : مواد تؤخذ من Plantago seeds واسمها التجاري Metamucil وهي عبارة عن مواد لعابية تزيد المحتوى المائي.

Carboxymethyl cellulose, Methyl cellulose

المسهلات Cathartics

المسهلات: غالباً تؤدي إلى زيادة المحتوى المائي وزيادة حركة الأمعاء بدرجة أكبر من الملينات، وغالباً ما تسبب التفريغ خلال ٣ - ٦ ساعات من تناولها بالفم، وخلال ساعة من إعطائها على هيئة رحضة Enema .

وتصنف إلى:

١. مسهلات مخرشة.

٢ . مسهلات حجمية وملحية .

٣ . مسهلا ت مطرية .

١ ـ المسهلات الحجمية :

مثل :

أ ـ كبريتات المغنيسيوم $MgSO_4$ أو ما يعرف بملح ابسوم Epsom salt

آليتها في العمل :

تعمل على رفع الضغط الاسموزي في داخل انبوب القناة الهضمية ، فيسحب الماء مما يؤدي إلى زيادة المحتوى المائي للبراز والضغط على عضلات القولون ، وبالتالي زيادة حركته وسرعة التفريغ ، ويحدث خلال ٣ ساعات من أخذه .

آثاره الجانبية :

١ ـ سمية نتيجة امتصاص المغنيسيوم ـ غثيان ، تقيء ، واضطرابات عصبية .

٢ ـ سمية على الكلى خاصة المرضى المصابين بهبوط في عمل الكلية ، لأن Mg يطرح من الكلية .

٣ ـ جفاف نتيجة الفقد الشديد للسوائل .

ب ـ $Mg(PO_4)$

ج ـ Na_2SO_4 ، Na_3PO_4 (Glober salt)

د ـ Agar

وهو من المسهلات الحجمية التي تعمل من خلال تكوين هلام غزوي عندما يتفاعل مع الماء الموجود في القولون ، وبذلك يزيد المحتوى المائي ويؤدي إلى التفريغ .

- الأغاز هي مادة غروية Hydrophilic colloid نحصل عليه من الطحالب البحرية.

٢ - المسهلات المطرية Emollant laxative

وخير مثال عليها هو Liquid Paraffin ، وهي تعمل من خلال تليين أو تطرية مكونات القولون، وبالتالي تسهيل خروج البراز وزيادة المحتوى المائي لأنها تغلف القولون بطبقة زيتية. غير نفاذة للماء وتحبس الماء في القولون، كما أنها تستحلب مع الماء، فتشكل كتلة رخوة القوام من البراز.

يعطى بجرعة ١٥ - ٦٠ مل عند النوم.

من آثاره الجانبية:

- نقص الفيتامينات الذوابه في الدهون.
- يفضل إعطاؤه في حالات البواسير.

٣ - المسهلات المخرشة Irritant cathartics

من الأمثلة عليها:

- زيت الخروع Castor oil
- السنامكه Sennaq
- كسكارا Cascara
- بساكوديل Bisacodyl
- فينولفثالين Phenlophthalin
- لاكتولوز Lactulose

- هي غالباً تعمل من خلال تخريش وتنبيه جدار الأمعاء، وبالتالي زيادة حركة الأمعاء. ويمكن تقسيمها إلى قسمين:

١ - مشتقات Diphenylmethane

أ - Phenolphthalin

من المسهلات المخرشه. يمتص جزء منه إلى الدم. يتعرض للدورة المعوية

الكبدية. لذا مفعوله طويل، قد يلوّن البول باللون الأحمر أو الزهري. Fam-lax

ب - Bisacodyl : Dulcolax

مخرش للمعدة. لذا يُعطى بالتغليف المعوي. متوفر على هيئة أقراص وتحاميل. وهو من المسهلات المخرشة، والتي تزيد من حركة الأمعاء وانقباضها.
لا يُعطى أثناء الحمل

٢ - مشتقات Anthraquinone

مثل:

أ - Senna :

المادة الفعالة تُدعى Sennoside A,B,C,D . تستعمل منها الأوراق والثمار، ويفضل عدم إعطائها خلال فترة الحمل لأنها تسبب الإجهاض.

ب - قشور الكسكارا (القشرة المقدسة) Cascara Bark

تحتوي على مواد انثراكينونية حرة، وعلى سكاريدات انثراكينونية، منها:
Emodine, Chrysaloin, Barbaloin, Cascarosides, A,B
تخزن لمدة سنة ثم تستعمل، وتمتاز بأن طعمها مر ومقيء، لذلك يفضل استخدام غيرها، أو إضافة بعض المواد إليها لتحسين الطعم مثل Mgo

ج - Castor oil

نحصل عليه من بذور الخروع المادة الفعالة التي تتحرر بفعل انظيم Lipase في الأمعاء هي Ricinoleic acid وهي مادة مخرشة للأمعاء.

من الآثار الجانبية العامة للمسهلات:

١ - تثبيط الحركة الطبيعية للأمعاء (كسل الأمعاء).

٢ ـ جفاف نتيجة فقد السوائل.
٣ ـ تحسس.
٤ ـ انسداد في الأمعاء.
٥ ـ التدخل في امتصاص بعض الأدوية والفيتامينات.

لا تُعطى لأي مريض مصاب بمغص حاد أو التهاب الزائدة الدودية.

الاستخدام الطبي للمسهلات:

١ ـ علاج الإمساك Constipation
٢ ـ تفريغ الأمعاء قبل العمليات الجراحية، وقبل التنظير، وقبل الولادة.
٣ ـ علاج بعض حالات التسمم.

مضادات الإسهال: Antidiarrheal

١ ـ Koalin
٢ ـ Simethicone
٣ ـ Activated charcoal

الأدوية المستخدمة في علاج الإسهال:

Anti diarrheal

الإسهال: هو الإخراج المتكرر لبراز رخو القوام غير متشكل جيداً وبمقدار أكبر من ٢٠٠ غم في اليوم. وقبل العلاج يجب معرفة السبب في الإسهال:

ـ جرثومي مثل: سالمونيلا، شيجلا، اميبا... الخ.
ـ كيميائي: مثل تفاعل بعض المواد مع بعضها البعض مثل بعض التسممات الغذائية.
ـ وظيفي: اعتلال في عمل الأمعاء وزيادة حركتها.

ـ دوائي : ناجم عن استخدام الأدوية المسهلة، أو أثر جانبي لبعض الأدوية.

والإسهال هو رد فعل طبيعي من الجسم. والاتجاه الجديد هو عدم استخدام الأدوية التي توقف الإسهال بالتأثير على عضلات الأمعاء بدون علاج السبب خاصة الأدوية مثل:

- Lomotil _ **Diphenoxylate**
- **Reasec**
- Imodium _ **Lopramide**

والتي تعمل من خلال إعاقة حركة القناة الهضمية:

Diphenoxylate (من مشتقات **Pethidine**)

ـ من الأدوية الشبيهة بالمخدرات Narcotic like drugs

ـ يقلل من حركة القناة الهضمية بالتأثير المباشر على مستقبلات شبيهة بالمورفين.

ـ عدم إعطائها للأطفال دون السنتين وكبار السن.

الفترة الزمنية التي تبقى فيها هذه الجراثيم ملامسة لجدار الأمعاء.
- يُعطى مع Atropine لمنع إحداث الإدمان خاصة عند حدوث جفاف الفم، وكذلك كان الاتروبين يقلل من حركة الأمعاء.

الجرعة: ٤ حبات في البداية، ثم حبة كل ٦ ساعات.

آثاره الجانبية:

بمثابة تقيء، ألم في البطن، تثبيط الجهاز العصبي المركزي، ويجرع كبيرة تثبيط التنفس.

* Lopramide :

- أطول مفعولاً من السابق يدوم تقريباً ١٢ ساعة.
- له تأثير ضعيف كمسكن للألم Analgesic
- من شبيهات Diphenoxylate . له نفس آلية السابق.

الجرعة: ٤ ملغم في البداية (حبتين) ثم حبة بعد كل إخراج.

آثار جانبية:

غثيان، قيء، ألم في البطن.
تصرف هذه العلاجات بوصفة عادية، ولكن العلاج منفرد لأنها تصنف مع مستحضرات العقاقير الخطرة.

٢ - بعض العلاجات التي تعمل من خلال زيادة لزوجة وكثافة محتوى الأمعاء مثل Pectin, Kaolin والذي يمتص الرطوبة وبعض الغازات والمواد، كما يغلف جدار الأمعاء بغلاف واقٍ. وكذلك الفحم المنشط.

٣ ـ العلاج المفضل الآن هو تعويض السوائل والأملاح المفقودة خاصةً في علاج الإسهال عند الأطفال، ومحاولة معرفة السبب الرئيسي للإسهال، وعدم استخدام العلاجات التي تثبط حركة الأمعاء.

وإليك بعض التركيبات المستخدمة

الجدول الوطني البريطاني　　　　منظمة الصحة العالمية

Mmole/L	WHO	BNF
Glucose	111	200
Sodium	90	35
Potassium	20	20
Chloride	80	37
Bicarbonate	30	18

ثالثاً ـ الأدوية المؤثرة على التغذية

Drugs Affecting Nutrition

المغذيات هي مواد أساسية يحتاجها جسم الإنسان للقيام بوظائفه المختلفة، ويتركب في الأغلب من أحد أو خليط من المواد التالية:

١ ـ الكربوهيدرات.
٢ ـ الدهون.
٣ ـ البروتينات.
٤ ـ الفيتامينات.
٥ ـ الماء.
٦ـ الأملاح.

تختلف احتياجات الجسم من هذه المواد من وقت لآخر، كما أن نقصها يسبب العديد من الأمراض، فمثلاً نقص الحديد يؤدي للأنيميا، ونقص فيتامين C يؤدي لمرض الاسقربوط.

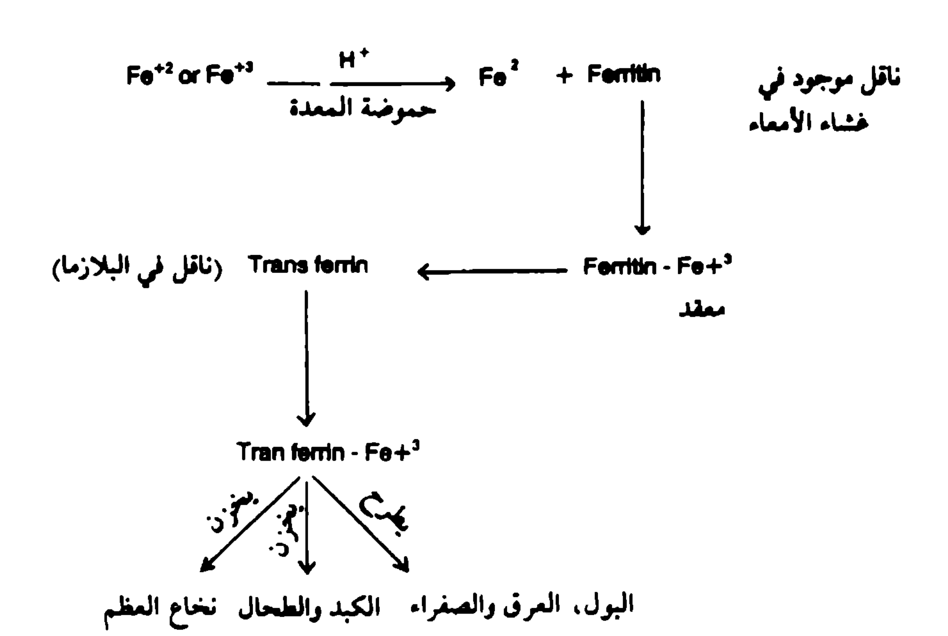
أهم المواد التي يحتاجها الجسم:

الحديد من مصادره الحيوانية أفضل امتصاصاً من مصادره النباتية. يمتص ١٠٪ من كمية الحديد المؤخوذة وترتفع لتصل ٢٠٪ عند المصابين بالانيميا.

في الجسم هناك ٣,٥ غم تقريباً من الحديد، ٢,٥ غم مرتبطة بالهيموغلوبين، الباقي في نخاع العظم والكبد، والطحال، وكمية قليلة جداً لا تتعدى ١٥٠

ميكروغرام/ ١٠٠ مل. موجودة بشكل حر في البلازما.

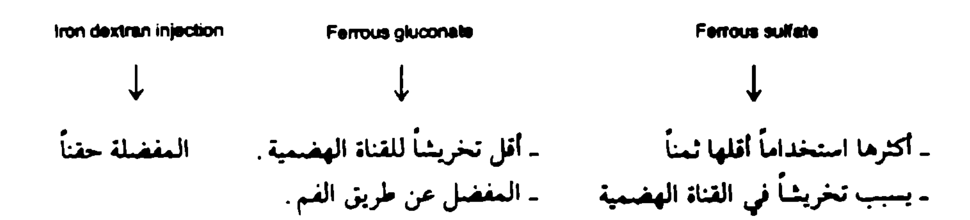
امتصاص الحديد في جسم الإنسان:



سؤال:

ما هو تأثير مضادات الحموضة على امتصاص الحديد؟

أملاح الحديد المستخدمة:



أمـــلاح الحـديد تُعـطى في الأغلب على معـدة فارغـة، لأن الـطعـام يقلل امتصاصها، وتعطى مقسمة على عدة جرعات، وليس جرعة واحدة.

ملاحـظة: الحـديد قد يُغير لون البـراز إلى لون أسود داكن. نقص الحديد يؤدي إلى Microcytic Amenia ويكـون في هذه الحـالـة نسبـة الهيمـوجلوبين من ٥ ـ ١٠ غم/١٠٠ مل.

٢ ـ الكالسيوم

من أهم العناصر الموجودة في جسم الإنسان، وتبلغ نسبته ٢٪ من وزن جسم الإنسان. تركيزه في الدم يتراوح ١٠ ـ ١١ ملغم/١٠٠ مل.

وظائفه:

دوره مهم في انقبـاض وارتخـاء العضـلات، كذلـك في التنبيه العصبي (الاستقطاب واللااستقطاب) في تكوين العظام والأسنان، في تخثر الدم.

يتأثر بوجود الشكل الفعال من فيتامين د.

1,25 dihydrocholicalceferol

الذي يفرز من الكلية بتأثير من هرمونات جارات الدرق، وينتقل للأمعاء حيث يساعد في امتصاص الكالسيوم.

غالبـاً امتصـاص الكالسيوم يتأثر بتركيز الكالسيوم الحر في الدم، فإذا حدث نقص في التركيز، يفرز هرمون جارات الدرق والذي بدوره يؤثر على العظام. تزيد من تحلل الكالسيوم وعلى الكلية ليفرز الشكل الفعال من فيتامين د، وكذلك لتمنع طرح الكالسيوم.

أملاحه المستخدمة:

Calcium gluconate, Ca-lactate, $CaCl_2$

من محاليل الشوارد المستخدمة :

KCL	NaHCO3	Nacl
↓	↓	↓
أهم مشاكله تحريش القناة الهضمية	مشكلتها: رفع ضغط الدم	يجب أن يكون بتركيز ٩,٠٪

٣ ـ محلول ملح الطعام Normal Saline, Nacl solution

ـ يستخدم على شكل محلول لتعويض النقص في الصوديوم بشكل خاص، ولتعويض السوائل كما في حالات الجفاف، ونقص الشوارد الناتجة عن الإسهال الشديد، أو التقيؤ الشديد. مع الانتباه بحالات انخفاض الصودبوم غير الحقيقية، والتي غالباً ما تكون ناتجة عن حبس الماء في الجسم.

ـ يستخدم محلول الملح الفسيولوجي أو القياسي Isotonic بالحقن الوريدي بتركيز ٩,٠٪.

ـ يمكن في حالات النقص الشديد حقن محلول بتركيز ٥٪ Hypertonic بحذر شديد.

ـ يمكن إعطاؤه بالفم.

S% ⟶ 155 m Eg   1000 ml

5% ⟶ 855 m Eg   1000 ml

٤ ـ محلول كلوريد البوتاسيوم KCL

ـ لتعويض نقص البوتاسيوم في الجسم حيث أن البوتاسيوم يلعب دوراً مهماً يوازي في أهميته الصوديوم حيث له دور مهم :

. في انقباض العضلات.
. التنبيه العصبي.
. عمل الانظيمات.
. عمل الغشاء الخلوي.

. تنظيم عمل عضلة القلب بشكل خاص.

يُعطى البوتاسيوم لتعويض النقص إمّا بالفم أو بالحقن الوريدي، ولكن بحذر لتجنب ارتفاع البوتاسيوم في الدم Hyper kalemiq والتأكد من أن الكلية تعمل بشكل جيد.

الجرعة: ١ ـ ٣ ملغم/كغم كل ٢٤ ساعة، وغالباً تُعطى مع الجلوكوز أو الملح.

٥ ـ محلول بايكربونات الصوديوم NaHCO3 :

يستخدم الآن لعلاج احمضاض الدم، والذي قد ينتج عن عدة أسباب متعلقة بالاستقلاب مثل مرض السكري، أو في حالات الجوع، أو تجمع حمض اللاكتيك، أو في حالات الاضطراب في الشوارد الناتج عن الإسهال الشديد، أو التقيؤ، أو مرض في الكلى، أو قد ينتج عن خلل في التنفس، أو بعض حالات التسمم بالأدوية كالأسبرين.

يمكن إعطاؤها بالفم أو بالتسريب الوريدي.

رابعاً ـ الأنظيمات Enzymes

مواد بروتينية تعمل كعوامل مساعدة لإتمام التفاعلات الكيميائية المختلفة في الجسم، وهي متخصصة، ولها دور محدد. تتأثر وظيفتها بوجود بعض الأملاح: K^+, Ca^+, Na^+, وكذلك بدرجة الحموضة. وأهم هذه الأنظيمات:

١ ـ Chymotrypsin

انظيم يؤخذ من بنكرياس الماشية، وظيفته: تحليل البروتينات، ويفرز على هيئة انـزيم خامل، Chymotrypsinogen ويتحول لحموضة المعدة إلى الشكل الفعال Chymotrypsin

استخدامه:

أ ـ كمضـاد للالتهـاب Antiinflamotory مزضعياً في مكـان الالتهاب فيخفف الوذمة ويلئم الأنسجة.

ب ـ في أمراض العين حيث يستخدم في عملية زرع القرنية.

ج ـ في حالات الالتهابات الرئوية الحادة حيث يعمل على تليين المفرزات وتسهيل خروجها.

آثاره الجانبية:

- غثيان، قيء، إسهال، طفح جلدي.
- بالحقن العضلي مؤلم ومخرش ويمكن أن يؤدي للتحسس.
- يرفع الضغط الداخلي في العين فلا يُعطى بالجلوكوما.

أشكاله الصيدلانية : Tab, Vials, Ointment

يجب أن يستخدم بحذر عند المرضى المصابين بمرض في الكبد أو أمراض تخثر الدم .

٢ - Pancreatine

- عصارة تؤخذ من بنكرياس الماشية ، وتحتوي على Amylase, Lipase, Protease
- ويستخدم لتعويض الإفراز في حالات تلف البنكرياس .
- يستخدم في تحضير الأغذية البروتينية المهضومة Digested proteins

أشكاله الصيدلانية : Cap, Tab, Powder

٣ - Pepsin

- يؤخذ من مخاطية المعدة لبعض الحيوانات .
- يحلل البروتينات

Pepsinogen ⟶ Pepsin

- يستخدم فقط لتعويض نقص الإفراز.

٤ - Trypsin

- من بنكرياس بعض الحيوانات Trypsinogen ⟶ Trypsin
- يستخدم في إزالة تخثرات الدم والأنسجة التالفة على سطح الجلد المجروح، وكذلك في علاج بعض الخراجات .

أشكاله الصيدلانية : Tab, Powder, Cap, IM injections

آثاره الجانبية :

تحسس، وألم في مكان الحقن.

٥ - Mucopolysaccharides - Hyaluronidase

انظيم يحلل المخاطيات عديدة السكريات إلى وحداتها البسيطة (Hyalorinic acid) .

استخدامه :

يستخدم لتسهيل عملية انتشار الأدوية وامتصاصها بعد الحقن العضلي أو تحت الجلد، حيث يفكك الأنسجة الرابطة Connective tissues ، وأيضاً يقلل الوذمة الناتجة عن تجمع السائل في الأنسجة.

أمثلة :

يُعطى مع Heparine ، ومع بعض أدوية التخدير الموضعي.

خامساً ـ الفيتامينات Vitamines

الفيتامينات الذوابة في الماء Water Solubie Vitamines

الفيتامين	المصدر الأساسي	الوظيفة الاستقلابية	النقص وأعراضه
فيتامين جـ Vitamine C Ascorbic acid	الحمضيات، البندورة، الفراولة، البطيخ	مادة خلوية أساسية مهمة في تكوين كولاجين جدران الأوعية الدموية ومهمة أيضاً في استقلاب الأحماض الامينية وفي امتصاص الحديد	الاسقربوط (Scurvy) اعراضه: أنيميا، آلام في المفاصل، نزيف في الأغشية المخاطية في الفم والقناة الهضمية والجلد، لين عظام وتأخر وبطء في التئام الجروح.
Thiamine B1 Antineuritic Anti beri beri	الكبد، الخميرة، الحبوب الكاملة، البقوليات الكاملة، البقوليات (الحمص والفول)	استقلاب الكربوهيدرات مثل إزالة مجموعة الكاربوكسيل من الأحماض الكيتونية	Beri Beri: أعراض إمّا على الجهاز القلبي الوعائي (تفحم، وذمة..) أو الجهاز العصبي المركزي وتعب، شلل، ... أو الجهاز الهضمي
Riboflavin B2	الحليب، اللحوم، الحبوب الكاملة	مساعد انظيم في تفاعلات التأكسد والتنفس (عمليات نقل الالكترونات)	التهاب اللسان، تشقق والتهاب جوانب الفم، التهابات جلدية احتقان في الملتحمة
Niacin Nicotinic acid	اللحوم، الحبوب الكاملة، الدجاج السمك، الفستق	مساعد انظيم في تفاعلات التأكسد والاختزال، مهم أيضاً في بناء الأحماض الدهنية والستيرويدات	البلاجرا Pellagra: الأعراض: التهاب جلدي مثل حروق الشمس، إسهال غثيان، قيء، صداع اكتئاب

الفيتامين	المصدر الأساسي	الوظيفة الاستقلابية	النقص وأعراضه
Pyridoxine B6	اللحوم، دجاج، سمك حبوب كاملة	مساعد انظيم في استقلاب الأحماض الامينية	تشقق والتهاب في جوانب الفم والشفاه، التهاب اللسان والجلد والأغشية المخاطية فقر دم، اختلاجات، زيادة الصرع
Folic Acid (Folacin)	الكبد، الفطريات، البقوليات الخضروات، الحبوب الكاملة	تكوين البورينات، كولين نقل ذرة كربون من مركب لأخر	فقر دم من نوع Macrocytic Megalo- Plastic Anemia امتصاص سيء للغذاء نقص في كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية
Cyano coblamin B12	البروتين الحيواني اللحوم، الحليب البيض	تكوين البورينات، كولين نقل ذرة كربون من مركب لأخر	الانيميا الخبيثة (Pernacious Anemia) إصابات عصبية ، قلاع
Biotin	صفار البيض، اللحوم الخميرة، المكسرات ● متوفر بكثرة	إضافة مجموعة COOH (Carboxylation)	التهابات جلدية، صلع فقر دم
Pantothenic acid B3	الكبد، اللحوم، الحليب الحبوب، البقوليات ● متوفر بكثرة	التفاعلات التي يتم فيها نقل مجموعة استيل (CH3) ($\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}$ – O +)	فقر دم ● النقص في الإنسان نادر [illegible]

الفيتامينات الذوابة في الدهن Fat Solubie Vitamines

الفيتامين	المصدر الأساسي	الوظيفة الاستقلابية	النقص وأعراضه
Vitamine A Retinol (A1) Retinal (A2)	الزبدة، الحليب الكامل صفار البيض، الخضار الورقية الخضراء والصفراء الفواكه	ـ المحافظة على الأغشية الطلائية Nucopolysaccohorids ـ بناء Glycoproteins ـ مكون لصبغة النظر وهو سام بجرعات كبيرة ـ يسارع نمو العظام والأسنان	العشى الليلي تقرح القرنية، جلد خشن زيادة في تكون الكيراتين تكون الأسنان بصورة غير صحيحة النمو بشكل عام يقل أو يتوقف
Vitamine D Cholicalcisrol D3 Ergocalciferol D2 Vegetable	زيت كبد الحوت الحليب الكامل	يعمل على تكوين البروتين اللازم لامتصاص الكالسيوم من الأمعاء ـ الامتصاص المعوي والكلوي للفوسفات ● سام بجرعة كبيرة	كساح عند الأطفال لين عظام عند الكبار
-Tocopherol Vitamine E Antisterility Vitamines الفيتامين المضاد للعقم المضاد للنزف	الزيوت النباتية مثل زيت بذور القطن زيت الفستق زيت الذرة	تحافظ على الجدران الخلوية والمركبات الحيوية ضد التأكسد والاختزال	ـ فقر الدم التحللي ـ تغيرات في العضلات ـ العقم في الفئران
Vitamine K Phylloquinone (K1) Menaquinone (K2) Menadion (K3)	الخضار الورقية الخضراء كالملفوف الكبد، صفار البيض اللحوم، مشتقات الألبان، يتكون في الأمعاء بفضل البكتيريا تخليقي	ـ عملية تجلط الدم ـ تكوين Promrombin وغيره من المركبات الحيوية	أمراض نزيف في حديثي الولادة ومرض المرارة. ـ فقر دم

الأملاح الأساسية في الجسم (الايونات)

النقص	الوظيفة	المصادر	الاحتياجات اليومية	الايون
جفاف احمضاض الدم ضمور الأنسجة الزيادة تؤدي إلى وذمة ورفع ضغط الدم	- وقاء Buffer - التوازن الحامضي القاعدي - الضغط الاسموزي - نقل ثاني أكسيد الكربون - نفاذية الغشاء الخلوي - تهيج العضلات	الملح، الحليب الصودا، بعض الخضروات	١,١-٣,٣ غم	Na^+ صوديوم
احمضاض تلف الكلى توقف القلب	- وقاء - توازن حامضي قاعدي - توازن الماء - نقل CO_2 - النقل الخلوي - التهيج العصبي العضلي	خضروات، فواكه لحوم، حليب حبوب كامله	١,٩-٥,٦ غم	K بوتاسيوم
الكساح عند الأطفال لين العظام، نمو بطيء، كزاز	- تكوين الطبقة الأساسية في العظام والأسنان نمو بطيء تجلط الدم - نفاذية الغشاء الخلوي - التهيج العصبي العضلي	الحليب ومشتقاته - السمك	٨٠٠ ملغم	Ca^+ كالسيوم
قلونة في الدم (قيء)	- التوازن الاسموزي - تكوين HCL في المعدة - التوازن الحامضي القاعدي	الأملاح والأطعمة الحيوانية	١,٧-٥,١ غم	CL كلوريد
فقر الدم	- مكون للهيموجلوبين - مكون في بعض الانظيمات مثل السيتوكروم - نقل الالكترونات - مساعد لبعض الانظيمات	الكبد، اللحوم الحبوب الكامله الخضروات الورقية الخضراء، الخبز	١٠ ملغم للرجال ١٨ ملغم للنساء	Iron

سادساً ـ الدهون الموجودة في الدم ووظيفتها الفسيولوجية

١ ـ High Dencity Lipo Protein (HDL)

ينقل الكوليسترول من الخلايا

٢ ـ (LDL) Low Dencity Lipo Protein

ينقل الكوليسترول إلى الخلايا

٣ ـ Very Low Dencity Lipo Protein (VLDL)

ينقل الجيليسريدات الثلاثية الداخلية من الكبد إلى الخلايا

٤ ـ Chylomicrons

ينقل الجليسيريدات الثلاثية الخارجية من القناة الهضمية.

خافضات الدهون Drugs foryperlipidemia

هي علامات تستخدم لخفض الدهون في الدم، وزاد الاهتمام بها مؤخراً لاكتشاف أن لها دور في تصلب الشرايين Atherosclorosis ، وهو مرض يصيب الشرايين الكبيرة في الجسم ويؤدي إلى تضييق في الأوعية الدموية، ويعيق مرور الدم، وقد يؤدي لانسداد تام في شرايين القلب، الدماغ، الشرايين المحيطة الأخرى. الجلطة. هذا المرض في الأغلب ينتج من ترسب الدهون والكوليسترول في جدران الأوعية الدموية.

من أهم أنواع الدهون التي توجد في البلازما:

* **Chylomicrone**

وهي في الأغلب تتركب من جليسريدات ثلاثية ٥٪ كوليسترول، وهي التي تجعل البلازما تبدو عكرة بعد وجبة غنية من الدهنيات، انظيم Lipase في البلازما يعمل على تحليلها إلى جليسريدات ثلاثية، ومن ثم إلى أحماض دهنية حرة، والتي بدورها يستهلكها الكبد في تصنيع مختلف أنواع الدهون التي تُخزَّن في الجسم.

وأول الدهون التي تصنع هو Very low density lipoproteine (VLDL)

وهو يتركب من ٦٠٪ جليسريدات ثلاثية + ١٢٪ كوليسترول، والباقي بروتين، وسرعان ما يتحول في الكبد إلى Intermediate density Lipoprotein (IDL) يحوي ٣٠٪ كوليسترول، وتتحول بسرعة إلى Low density lipoprotein (LDL) ويتكون ٥٠٪ كوليسترول، و ١٠٪ جليسريدات ثلاثية، ويساهم في الأشخاص العاديين بما نسبته ٦٥٪ من كوليسترول الدم، وهو المتهم الأول برفع الكوليسترول في أمراض القلب والأوعية الدموية، ثم يتحول إلى High density lipoprotein (HDL) وهو من حيث التركيب يتركب من ٢٥٪ كوليسترول، ويساهم بما نسبته ١٧٪ من كوليسترول الدم.

* **نسبة الكوليسترول في البلازما في الحالة العادية**

١٩٠ - ٢٥٠ ملغم/ ١٠٠ مل

٧٠٪ من هذه الكمية على شكل استر، و ٣٠٪ بشكل حر

ارتفاع الدهون في البلازما قد ينتج عن:

أ - أسباب غدائية ككثرة تناول الأغذية الدهنية.
ب - مرض في الكبد.
ج - مشكلة في طرح المواد الدهنية.
د - أمراض استقلابية كالسكري.. الخ.
هـ - أمراض في الكلية.

العلاج:

أ ـ الحمية: تقليل تناول الدهون خاصة تلك التي من مصادر حيوانية.

ب ـ منع أو تقليل امتصاص الدهون من الأمعاء مثل إعطاء Cholysteramine الذي يكون معقد راسب مع الكوليسترول، ويمنع امتصاصه.

ج ـ التأثير على تصنيع مختلف أنواع الدهون في الكبد مثل Clofibrate الذي يقلل من تصنيع LDL

وهناك تصنيف لاضطراب أو ارتفاع الدهون:

١ ـ النوع الأول ويتميز بقلة أو انعدام نشاط انظيم Lipase ويعالج هذا النوع بالحمية.

٢ ـ النوع الثاني Type II ويقسم إلى:

أ ـ Type II A ويتميز بارتفاع LDL

ب ـ Type II B ويتميز بارتفاع VDL, LDL ، وغالباً ما يكون وراثياً.

٣ ـ النوع الثالث Type III وراثي ونادر الحدوث.

٤ ـ النوع الرابع Type IV ويتميز بارتفاع VLDL والجليسريدات الثلاثية.

٥ ـ النوع الخامس Type V ويتميز بارتفاع Chylomicrone و VLDL .

من العلاجات المستخدمة كخافضة للدهون:

Niacin, Cholysteramine, Clofibrate

١ ـ (Ethylesteral P-Chlorophenoxyiso butyric acid) Clofibrate

ـ يؤثر هذا العلاج على الكبد والأنسجة الأخرى مما يؤدي لتقليل إطلاق الجليسريدات الثلاثية والكوليسترول داخل البلازما. كما أن عملية بناء الكوليسترول تثبط بوجوده. هذه التأثيرات تؤدي لزيادة في طرح VLDL من الدورة الدموية بينما عملية بنائه لا تتغير. هذا التأثير على VLDL يقلل نسبته في الدم بنسبة

٢٠ ـ ٢٥٪ بينما LDL تقل نسبته في الدم ٤ ـ ١٠٪.

ـ يقلل من مستوى Fibrinogen مما يزيد ويقلل من تحوله إلى فايبرين، لذلك عند إعطائه مع مضادات التجلط نقلل الجرعة للنصف.

الحركية الوراثية:

يمتص بصورة كاملة من القناة الهضمية، يرتبط ببروتينات الدم، العمر نصف الزمني ١٠ ـ ٢٥ ساعة. يستقلب في الكبد، ويطرح على شكل P-Chlorophenoxybutyric acid (Glucdoronate)

الاستعمال والجرعة:

يعطى بالفم ٥, ١ غم/يوم في الأنواع الثالث والرابع والثاني ب.

٢ ـ (Questran) (Bed Resin) Cholysteramine

ـ يستخدم في علاج النوع الثاني من الاضطراب.

ملاحظة: يتنافر مع الأدوية التي تتأين وتكتسب شحنة سالبة.

الآثار الجانبية:

أ ـ اضطرابات هضمية

ب ـ تخريش اللسان ومنطقة الشرج

ج ـ يقلل امتصاص بعض الأدوية

د ـ نقص الفيتامينات الذوابه في الدهون

٣ ـ (Nicotinic acid) Niacin

فيتامين ذائب في الماء، عند استخدامه بجرعات كبيرة يمنع تحول الدهون في الكبد إلى LDL، VDL وكوليسترول، إلاّ أنه غير مستخدم لهذه الغاية لكبر جرعته، ولأنه بجرعة كبيرة يؤدي لتوسع شديد في الأوعية الدموية.

سابعاً ـ المغذيات

في بعض الحالات المرضية يتعذر على المريض تناول الغذاء الكامل بصورة طبيعية، أو قد توجد أسباب مرضية تحول دون الاستفادة من الطعام، لذلك فإن تعويض الغذاء بالحقن الوريدي لفترة مؤقتة ليحصل الجسم على حاجته من الطاقه.

يجب أن تمتلك هذه المغذيات شروط وصفات الأدوية التي تعطى عن طريق الحقن الوريدي من حيث:

أ ـ التعقيم.
ب ـ الخلو من البيروجينات (Pyrogen Free)
ج ـ تعادل الـ PH مع درجة حموضة الدم.
د ـ تعادلها مع الضغط الاسموزي للدم (Isotonic)
هـ ـ الرواق والخلو من الشوائب.
و ـ انعدام السمية.
ز ـ الفعالية وانعدام التخريش.

من هذه المستحضرات:

أ ـ محلول سكر العنب Glucose, Dextrose

I.V Infusion . محلول تركيزه ٥٪. خالي من الشوائب، لا لون له، ودرجة حموضته ٥,٥ .

الاستخدام:

أ ـ للتغذية لفترة محدودة.

ب ـ رفع سكر الدم عند المرضى المصابين بانخفاض شديد مثل حالات التسمم بالأنسولين.

ج ـ سواغ لأدوية الحقن الوريدي.

ب ـ الأحماض الأمينية (البروتين المهضوم)

غالباً ما يعطى كجزء من التغذية الوريدية الكاملة Total Parenteral Nutrition (TPN) والتي تحوي أحماضاً أمينية، فيتامينات جلوكوز، وكمية من الأحماض الدهنية والماء، ويرجع الفضل لهذا النوع من التغذية في الحفاظ على حياة العديد من الأشخاص المصابين بالأمراض التالية: أمراض الجهاز الهضمي، الغيبوبة، العمليات الجراحية التي تمنع المريض من تناول الغذاء لفترة طويلة.

ـ يعطى بالتسريب الوريدي البطيء في الوريد تحت الترقوي عن طريق القسطرة.

الآثار الجانبية:

اضطراب في الاستقلاب، التهابات موضعية، تلف في الأنسجة المحيطة بمكان الحقن.

الوحدة السادسة

الهستامين ومضادات الهستامين

Histamines and Antihistamine

الهستامين ومضادات الهستامين

Histamines and Antihistamine

الهستامين: مركب عضوي أميني ينتج من إزالة مجموعة الكاربوكسيل من الحامض الأميني (Histidine) بواسطة انظيم يدعى (Histidine Decarboxylase) حسب المعادلة التالية:



وهناك طرق أخرى للحصول على الهستامين غير الطريقة السابقة، ولكنها أقل أهمية، وتنتج كميات قليلة من الهستامين. وهذه الطرق هي:

١ ـ بواسطة انظيم يدعى (A romatic Decarboxylase)

٢ ـ بواسطة البكتيريا الموجودة في الأمعاء.

أماكن تواجد الهستامين:

يخزن الهستامين في خلايا تدعى خلايا ماست (Mast cell) بشكل معقد مع الهبارين. وهو يتواجد في كل أنسجة الجسم تقريباً خاصة الجهاز الهضمي والرئتين والجلد، وفي الدماغ (الخلايا البنجابية) وبكمية أقل في النخاع العظمي.

ويمكن أن يخزن الهستامين أيضاً في خلايا (Non-Mast Cells) . وهذه تطلق

كميات كبيرة من الهستامين في حالات مرضية مثل اللوكيميا واللمفوما.

إفراز الهستامين:

تتم عملية إفراز الهستامين بطريقة نشطة حيث يتم إطلاقه بعملية معقدة نحتاج فيها لتبادل ايونات الكالسيوم وطاقة.

ملاحظة: هناك بعض الأدوية تؤدي إلى إطلاق الهستامين من مخازنه أو منع هذه العملية.

إطلاق الهستامين:

يطلق الهستامين في الجسم في الحالات التالية:

١ ـ تخريش الأنسجة لأي سبب كان.
٢ ـ حالات الالتهاب.
٣ ـ في حالات رد الفعل المناعي في الجسم مثل تكوين معقد (Antigen-Antibody)
٤ ـ في حالات تنبيه بعض الأعصاب.
٥ ـ بعض الأدوية مثل المورفين.

أماكن تأثير الهستامين:

يؤثر الهستامين في نوعين من المستقبلات

١ ـ H1 Receptor مستقبلات الهستامين الأولى.
٢ ـ H2 Receptor مستقبلات الهستامين الثانية.

* عندما يرتبط الهستامين بمستقبلات الهستامين الأولى فإنه يؤدي إلى:

١ ـ توسع الأوعية الدموية.
٢ ـ زيادة نفاذية الشعيرات والقنوات الدموية مما يؤدي للوذمة.
٣ ـ انقباض العضلات الملساء خاصة العضلات الموجودة في القصبات الهوائية والرحم.

٤ ـ طرفياً يؤدي إلى طفح جلدي، وحكة يليها احمرار، ويليه الوذمة، وهذا ما يعرف بالاستجابة الثلاثية للهستامين طرفياً.

* عندما يرتبط الهستامين بمستقبلات الهستامين الثانية، فإنه يؤدي إلى:

١ ـ زيادة إفراز HCL و Pepsin في المعدة.

٢ ـ تنبيه القلب بصورة مباشرة وغير مباشرة.

أماكن تواجد المستقبلات الهستامينية:

H1 Receptor توجد بكثرة في القصبات الهوائية.

H2 Receptor توجد بكثرة في مخاطية القناة الهضمية والقلب.

الأوعية الدموية تحتوي على (H1, H2) إلاّ أن H1 أكثر من H2

استخدام الهستامين:

تشخيص بعض أمراض القناة الهضمية مثل القرحة والانيميا الخبيثة (Pernacious Anemia)

مضادات الهستامين Anti Histamine

تقسم مضادات الهستامين إلى قسمين:

١ ـ مثبطات المستقبلات الأولى H1 - blocker

٢ ـ مثبطات المستقبلات الثانية H2 - blocker

وهناك مواد تمنع إطلاق الهستامين من مخازنه دون التأثير على مستقبلات الهستامين مثل Cromolyn Na (Intal) حيث يستخدم في علاج الرمد الطبيعي وحمى الربيع، وهو يعطى للوقاية من حدوث النوبات، ولا يفيد في النوبات الحادة، وغالباً يأخذه المريض قبل فترة من توقعه لحدوث النوبات وأعراض التحسس. وهو يعطى بشكل إنشاق أو رذاذ أنفي.

* H2 - blocker

تستخدم بشكل رئيسي في علاج كل من :
١ ـ قرحة المعدة والاثني عشر.
٢ ـ علاج التهاب المعدة الناتج عن التوتر والقلق.
٣ ـ في علاج مرض يدعى Zollinger-Elisson Syndrom وهو أحد أنواع أورام البنكرياس الذي يؤدي لزيادة إفراز هرمون Gastrin والإفرازات المعدية الأخرى.

ومن الأمثلة على هذه المجموعة : Cimetidine
Ranitidine

١ ـ Cimetidine (Tagamet)

ـ يستخدم في علاج القرحة المعدية والمعوية.
ـ جرعته ٢٠٠ ملغم/٣ مرات يومياً، و ٤٠٠ ملغم قبل النوم، أو ٣٠٠ ملغم/٤ مرات يومياً، وأن لا تقل مدة العلاج عن ٤ ـ ٦ أسابيع ولا تزيد عن ٨ أسابيع متواصلة.

آثاره الجانبية :

أ ـ صداع، إسهال أو إمساك، تعب.
ب ـ الاستخدام الطويل يرفع من معدل إفراز الهرمون المدر للحليب (Prolactin)
ج ـ قد يؤدي الاستخدام الطويل إلى عقم عند الرجال.
د ـ الاستخدام الطويل يؤدي إلى نقص في مكونات الدم.

٢ ـ Ranitidine (Zantac)

له نفس استخدامات الدواء السابق، لكن جرعته ١٥٠ ملغم/مرتين يومياً لمدة ٤ أسابيع. كما أن تأثيره على الكبد أقل من الأول. أهم أثر جانبي له سميته على الكلى.

الحركية الدوائية:

يمتص بصورة جيدة من القناة الهضمية (٨٨٪). (٥٠ ـ ٧٠٪) من الجرعة تطرح بدون استقلاب. العمر نصف الزمني له ٢ ساعة، مثل السيتميدين، مفعوله يمتد من ٨ ـ ١٢ ساعة.

يصل إلى C.S.F ولكن بكمية قليلة.

ملاحظة: الرانتدين والسيمتيدين لهما نفس الفعالية في حالة قرحة المعدة، ولكن الرايتدين يقلل من الحموضة الليلية بدرجة أكبر.

الفروق بين السيميتدين Cimetidine والرانتيدين Ranitidine

- يفوق الرانتيدين السيميتدين من ٤ ـ ١٢ مرة، كما وجد في الدراسات التي أجريت على الإنسان والحيوان. كما وجد أن له تأثيراً واقياً للخلايا بالإضافة لكونه يقلل من إفراز الحامض والبيسين في المعدة.

- لا يمتلك الرنتيدين تأثيراً مضاداً للأندروجين (Anti-androgen) عكس السيميتدين الذي يمتلك هذا التأثير.
- من حيث التركيب الكيميائي يحوي السيميتدين حلقة اميدازول في تركيبه، وهذه الحلقة ترتبط في الكبد مع Cytochrome P-450 . المهم في عملية الاستقلاب مما يقلل من عملية استقلاب بعض الأدوية مثل مجموعة مضادات التخثر Benzodiazipines . أما الرانيتدين فيحوي حلقة (Furan) والتي لا تملك التأثير السابق.
- يؤثر السيميتدين على الاستقلاب بآلية أخرى حيث أنه يقلل من معدل جريان الدم إلى الكبد (Hepatic blood flow) مما يقلل من طرح بعض الأدوية.
- يثبط السيميتدين مستقبلات الهستامين الثانية (H2 Receptors) في القلب مما يؤدي إلى انخفاض في معدل ضربات القلب ولا يقوم الرانتيدين بهذا التأثير.

جدول يبين مقارنة بين Ranitidine و Cimetidine

الخاصية	Ranitidine	Cimetidine
الشكل الكيميائي	حلقة Furan	حلقة Imidozole
الفعالية	++++	+
$t \frac{1}{2}$	٢ ساعة	٢ ساعة
مدة المفعول	٨ ـ ١٢ ساعة	٤ ـ ٦ ساعات
الجرعة يومياً	١٥٠ ـ ٣٠٠ ملغم	٨٠٠ ـ ١٠٠٠ ملغم
معدل تكرار الجرعة يومياً	٢ ـ ٣ مرات	٤ مرات

مثبطات مستقبلات الهستامين الأولى H1 antagonists

هي تلك المواد التي تتنافس مع الهستامين تنافساً تثبيطياً على الارتباط بمستقبلات الهستامين الأولى الموجودة على سطح الأنسجة، وهي بذلك تمنع تأثير الهستامين. وتستخدم بكثرة في علاج الأمراض التحسسية وأعراضها مثل: الرمد الطبيعي، حمى الربيع. كما تستخدم في علاج دوار البحر.

أما في علاج الرشح، فتلعب دوراً ثانوياً من حيث تقليل سيلان الأنف، لأن لها تأثيراً ضعيفاً كمضادة للاستيل كولين.

يمكن تصنيف مضادات الهستامين الأولى إلى مجموعات حسب التركيب الكيميائي إلى ما يلي:

١ ـ مجموعة الأمينو الكيل ايثر Amino Alkyl Ethers

الصيغة الكيميائية العامة لها:

$$Ar1 - \underset{Ar2}{\overset{R}{C}} - O - CH2CH2 - N \begin{matrix} CH3 \\ CH3 \end{matrix}$$

R مجموعات الكيل Alkyl

Ar مجموعات آريل Aryl

أ ـ تشترك هذه المجموعة بالصيغة السابقة.

ب ـ كما تُحدث الدوار والنعاس.

ج ـ تُحدث آثاراً شبيهة بمضادات الاستيل كولين كجفاف الفم.

يفضل عدم إعطائها مع المهدئات أو الكحول أو أي من مثبطات الجهاز العصبي المركزي.

من الأمثلة على هذه المجموعة

Clemastine, Carbinoxamine, Diphenhydramine, Dimenhydrinate

١ ـ Diphenhydramine Hydrochlaride (Benadryl)

من مضادات الهستامين ذات التأثير المضاد للاستيل كولين، كذلك له تأثير مهدىء. يستخدم في علاج الحالات التحسسية المختلفة كالطفح الجلدي وحمى الربيع والحكة . . . الخ.

أهم أثر جانبي له: النعاس، ولا يسبب اضطرابات هضمية.

جرعته ٢٥ ـ ٤٠٠ ملغم.

٢ ـ Dimenhydrinate (Dramamine)

يستخدم بكثرة لعلاج الغثيان الناتج عن دوار البحر (Motion sickness)، كذلك

يمكن استخدامه لمعالجة التقيؤ أثناء الحمل.

لعلاج دوار البحر يؤخذ قبل نصف ساعة من بدء الرحلة.

له نفس التأثير الجانبي السابق.

٣ - Clemastine (Tavagyl)

يمتاز عن بقية أفراد هذه المجموعة بأنه طويل المفعول حيث يدوم تأثيره مدة ١٠ - ١٢ ساعة.

امتصاصه جيد عند إعطائه بالفم، ويطرح مع البول. له نفس الآثار الجانبية لسابقيه.

٢ - مجموعة اثيلين داي امين Ethylenediamines

Ar1 \ N — Ch2CH2 — N / CH3
Ar2 / \ CH3

Ar2, Ar1 مجموعات آريل.

هذه المجموعة من أقدم مضادات الهستامين استخداماً وأكثرها مفعولاً.

تشترك في أن لها تأثيراً مثبطاً على الجهاز العصبي المركزي، وتأثيرات جانبية على القناة الهضمية.

من الأمثلة على أعضاء هذه المجموعة:

Tripelenamine, Pyrilamine

٣ - مجموعة بروبيل امين Propylamine

Ar1 \ CHCH2 CH2 — N / CH3
AR2 / \ CH3

من الأمثلة على هذه المجموعة:

Pheniramine, Chlorpheniramine, Triprolidine

- من أقوى مضادات الهستامين H1 antagonists
- تحدث الدوار والنعاس.

٤ ـ مجموعة الفينوثيازين Phenothizines

N
S

هذه المجموعة بعض أفرادها يستخدم كمضاد هستامين، والباقي يستخدم كمهدىء نفسي ومطمئن (Major tranquilizers) .

من الأمثلة على هذه المجموعة: Promethazine

Trimeprazine

١ ـ Promethazine (Phenergan)

يعتبر من مضادات الهستامين عادية الفعالية، طويل المفعول نسبياً، وله تأثير مهدىء، كما أن له تأثير مضاد للتقيؤ، وتأثير مطمئن.

٥ ـ مجموعة Piperozine

Ar1
Ar2
CH — N
N — CH2 — R

تتميز هذه المجموعة:

أ ـ طول مفعولها Long duration

ب ـ تأثير بطيء Slow onset

ج ـ عادية الفعالية.

د ـ غالباً لا تحدث الدوار والنعاس.

من الأمثلة :

- Cyclizine
- Meclozine
-Buclizine

١ - Cyclizine

يستخدم في علاج دوار البحر.

يستخدم ملح الهايدروكلوريد بالفم أو بالحقن العضلي، فتستخدم ملح لاكتيت Lactate . يجب حفظ الحقن في الثلاجة، لأن حفظها في درجة حرارة الغرفة قد يغير لون الإبرة إلى لون مصفر.

٢ - Meclozine :

يستخدم بشكل رئيسي في علاج الغثيان المصاحب لدوار البحر، والغثيان الناتج عن العلاج بالأشعة، والدوار بشكل عام. كما يدخل في تركيب مضادات القيء المستعملة خلال الحمل مع فيتامين B6 ، مثل (Navidoxin)

٦ - مجموعة متفرقة مثل :

هذه المركبات بها تأثير مضاد للهستامين.

١ - Antazoline (Antistin-Privin)

ويستخدم ملحا الفوسفات والهايدروكلوريد واستر ميسيلات Mesylate قصير المفعول جداً، له تأثير مخدر موضعي وتأثير بسيط مضاد للاستيل كولين.

ويقال بأنه أقل مضادات الهستامين تخريشاً للأنسجة.

ملح HCL يستخدم في القطرات العينية، أما ملح سلينت والكبريتات فتستخدم للقطرات الأنفية، وغالباً ما يعطى مع Naphazoline (وهو من مقلدات مستقبلات) كما استخدم استر Mesylate بتركيز ٢٪ على هيئة كريم لعلاج الحكة.

كما يُعطى على هيئة أقراص في علاج عدم انتظام ضربات القلب.

٢ ـ Cyproheptadine (Ciptadin, Periactin) :

له تأثير قوي كمضـاد للهستامين، وله تأثير كمضاد للاستيل كولين، ومضاد لـ Seretonin .

من آثاره الجانبية زيادة الوزن وفتح الشهية ويستخدم لهذه الغاية.

٣ ـ Terfenadcine (Fenadine, Teldane)

من مضادات الهستامين والتي يقال بأنها لا تحدث النعاس.

٤ ـ Astimazole (Astizole, Hismanal)

من مضادات الهستامين التي لا تحدث النعاس.

بعض الاستعمالات العامة لمضادات الهستامين الأولى

١ ـ الأمراض التحسسية مثل الرمد، وحمى الربيع وغيرها، الحكة.

٢ ـ مقشعة.

٣ ـ مضادة للقيء.

٤ ـ مهدئة ومنومة.

٥ ـ في علاج داء باركنسون Dimenhydrinate

٦ ـ نزلات البرد Common colds .

٧ ـ مضادة للاحتقان.

٨ ـ الصدمة التحسسية.

٩ ـ دوار البحر.

ملاحظة: لا تستخدم مضادات الهستامين في الربو القصبي لأنها تؤدي لحدوث جفاف مما يزيد الحالة سوءاً.

الأعراض الجانبية لمضادات الهستامين الأولى :

١ ـ نعاس .

٢ ـ بعض الأحيان اختلاجات خاصةً الأطفال .

٣ ـ أعراض شالة لنظير الودي .

٤ ـ تغير في مكونات الدم .

٥ ـ تأثيره مشوه للأجنة .

٦ ـ آثار تحسسية على الجلد بعض الأحيان .

الوحدة السابعة

الأدوية المؤثرة على الجهاز التنفسي

Drugs Acting on Respiratory System

الأدوية المؤثرة على الجهاز التنفسي

Drugs Acting on Respiratory System

الجهـاز التنفسي يتكـون من الـرئتين والمجاري الهوائية، وكذلك العضلات التنفسية التي تؤدي إلى زيادة أو نقصان في حجم الصدر، وأخيراً الأعصاب المتصلة بهذه العضلات.

المجاري الهوائية:

تشمـل الأنف، ثم البلعوم، ثم الحنجـرة، فالقصبة الهوائية المبطنة بخلايا مخـاطية، ثم تتفرع القصبة إلى شعبتين هوائيتين تتجه واحدة منهما للرئة اليمنى والأخـرى للرئـة اليسـرى. تتفـرع الشعب الهـوائية إلى فروع أصغر منها (تدعى الشعيبـات الهوائية Bronchioles) ، ثم القنوات الحويصلية التي بدورها تؤدي إلى الأكياس الهـوائية، والتي بدورهـا تحتـوي على جيوب أو أنصـاف دوائـر تسمى الحويصلات الهوائية.

الحويصلات الهوائية:

يقدر عددها بالملايين، وهي التي تعطي الرئة قوامها الاسفنجي، كما أنها تزيد من المساحة السطحية للرئة، وتقوم بعملية تبادل الغازات بينها وبين الدم، حيث تعطي الدم الأكسجين، وتأخذ منه ثاني أكسيد الكربون.

عملية التنفس تتأثر عند حدوث اعتلال في أي جزء من الأجزاء السابقة، أو تتأثر

بمركز التنفس (Respiratory center) الموجود في النخاع المستطيل والذي يتحكم في آلية السعال.

تقسم الأدوية المؤثرة على الجهاز التنفسي إلى ثلاثة أقسام هي:

١ ـ **المقشعات (Expectorants)** وهي مواد تساعد في طرد الإفرازات المتجمعة في المجاري الهوائية. وكذلك تساعد على زيادة الإفرازات المائية للقنوات التنفسية.

٢ ـ **مثبطات السعال (مضاد السعال) (Anti-tussive)** : وهي المواد التي تثبط السعال مركزياً عن طريق تثبيط مركز السعال الموجود في النخاع المستطيل.

٣ ـ **موسعات القصبات الهوائية Bronchodilator** : وهي المواد التي تعمل على ارتخاء العضلات المحيطة بالقصبات الهوائية بصورة مباشرة أو غير مباشرة.

أولاً ـ المقشعات Expectorants

أدوية تزيد من إفراز القشع وطرحه من المجاري التنفسية، وبذلك تتحرر المجاري التنفسية من الإفرازات المعيقة لعملية التنفس، والمثيرة للسعال، وهي تستعمل في معالجة التهاب القصبات (Bronchitis)

أقسام المقشعات حسب آلية العمل:

١ ـ تجميع المخاط أو البلغم عن طريق زيادة المحتوى المائي. ومن الأمثلة على هذه المجموعة:

أ ـ كلوريد الامونيوم	Ammonium chloride
ب ـ عرق الذهب	Ipecacaunha
ج ـ عرق السوس	Liquorice
د ـ صبغة البنزوين	Benzoin Tincture
	Glyceryl guiacolate

ومن مميعات المخاط أيضاً، ولكن بصورة أقل: العنصل (Squill) ، ملح (Nacl) وبعض الزيوت الطيارة، ويوديد البوتاسيوم.

٢ ـ حالات المخاط Mucolytics : وهي تحلل أو تكسر مكونات المخاط والبلغم مما يقلل من لزوجته، وتسهل عملية الطرح.

من الأمثلة على هذه المجموعة:

- (Exolit, Bisolvon) Bromhexin

- Acetylcystine

وهناك تصنيف آخر للمقشعات كالتالي :

١ ـ **المقشعات المهدئة** Sedative Expectorant : تزيد من إفراز القشع، وبذلك تحمي الأغشية المخاطية المخرشة، وتقلل من نزلات السعال، وتؤدي لزيادة إفراز القشع إلى قشع منتج. ويضم هذا الصنف :

أ ـ **المقشعات المحلية**: تزيد من إفراز القشع وتميعه، وتقلل من جفاف السعال، ومنها: كلوريد الامونيوم، بيكروبنات الامونيوم، وبنزودات الصوديوم.

المقشعات المغثية أو المقيئة .Nauseant Expect : هذه المجموعة مقشعة بجرعة صغيرة ومقيئة بجرعة كبيرة، ومنها عرق الذهب.

ج ـ **المقشعات الملطفة** .Demulcent Expec : وهي مواد لعابية أو شرابية تغطي الأغشية المخاطية المبطنة للجزء الصدري من الجهاز التنفسي، وتحميها من التخريش، ومنها: عرق السوس، لعابية الصمغ العربي، والجليسرين.

٢ ـ **المقشعات المنبهة** Stimulant Exectorant : تنبه هذه المجموعة عملية بناء وترميم مخاطية الجهاز التنفسي، وتستعمل في معالجة التهاب القصبات المزمن، ومن هذه المجموعة :

Potassium guiacolate ، صبغة البنزوين المركبة، (Compound Benzoin Co) Eucalyptol

كلوريد الامونيوم (NH4CL) Ammonium chloride

ويستعمل بجرعة قليلة (٣٠٠ ـ ٥٠٠ ملغم) كمكون في أمزجة السعال، أمّا بجرعة كبيرة (٢ ـ ٣ غم) فيعطى لجعل البول حامضي مما يسهل في طرح بعض المواد كما في حالة التسمم بالرصاص.

يعطى أيضاً لمعالجة القلونة العامة (Alkalosis) وللمساعدة في طرح لبعض الأدوية مثل الامفيتامين والبثيدين.

الآثار الجانبية:

غثيان، قيء، عطش، صداع، تخريش المعدة.

مضادات الاستطباب:

هبوط الكلى، هبوط الكبد.

من الأدوية التي تحويه:

(Dextrolag), (Benylin)

(Dulsana), (Polaramine)

عرق الذهب Ipeca

الجذور والأوراق الجافة لنبات عرق الذهب، وهو يحوي عدة قلويدات أهمها Cephaline, Emetine حيث أن الأول مقيء شديد، والثاني مهدىء يستعمل على شكل مسحوق أو خلاصة سائله أو صبغة أو شراب.

الآثار الجانبية:

مخرش شديد للقناة الهضمية. وبجرعة كبيرة يؤدي للتقيؤ الشديد، والإسهال الدموي الشديد.

مضادات الاستطباب:

الغيبوبة، الصدمة.

Guainphsin = C10H14O4 Gulacolglycerol Ether (U.S.P)

- الجرعة ١٠٠ ـ ٢٠٠ ملغم/٢٤ ساعة.
- يؤدي إلى حدوث غثيان، قيء، ودوار.
- من الأدوية التي تحتويه (Actifed Exp), (Broncholar), (Contrasal)

* (Bisolvon) Bromhexine

- يؤدي إلى تكسر عديدات التسكر المخاطية المكونة للمخاط مما يسهل عملية الطرح.
- لا يعطى لذوي القرحة المعدية.

ثانياً ـ مضادات السعال Anti tussive Agents

وهي في الأغلب مجموعة من العلاجات التي تثبط السعال الجاف الغير مصاحب بالبلغم، وتهدف إلى تقليل التخريش والألم المصاحب للسعال.

ومن الأمثلة على هذه العلاجات:

Codiene, Noscapine, Dextromethorphan

أ ـ Codiene

ومن أملاحه المستخدمة:

Codiene phosphate
Codiene HCL
Codiene sulfate

استخدامه:

الكودائين من المسكنات المخدرة Narcotic analgesics وهو أقل مفعولاً من المورفين وأقل منه تأثيراً كمهدىء.

تستخدم أملاحه كمثبطة للسعال الجاف وكمسكنة للألم.

الحركية الدوائية:

- يمتص بشكل جيد من القناة الهضمية.
- يتوزع بشكل جيد إلى جميع أنسجة وسوائل الجسم.
- يستقلب في الكبد وجزء منه يتحول إلى مورفين.
- يطرح ونواتج استقلابه مع البول (Mainly as conjugates)

الجرعة: يُعطى بجرعة من ١٥ ـ ٦٠ ملغم/كغم من وزن الطفل ٤ ـ ٦ مرات يومياً.

أما في تثبيط السعال فيُعطى بجرعة ١٠ ـ ٢٠ ملغم ٤ ـ ٦ مرات يومياً.

آثاره الجانبية:

١ ـ غثيان، إقياء، إمساك، دوار، دوخة.
٢ ـ جفاف الفم، زيادة التعرق، احمرار الوجه.
٣ ـ حسر بول.
٤ ـ تضيق في بؤبؤ العين.

الجرع الكبيرة تؤدي إلى: هبوط التنفس، انخفاض ضغط الدم، هبوط في الدورة الدموية.

أما في الأطفال والرضع فقد تحدث تشنجات.

تحدث الوفاة غالباً نتيجة هبوط التنفس.

الاستخدام المتكرر وبجرع عالية قد يؤدي إلى إدمان يشبه الإدمان على المورفين، إلاّ أن الكودائين أقل إحداثاً للنشوة، وأقل تهدئة من المورفين.

أعراض الانقطاع Withdrawl symptoms تظهر على المريض عند الانقطاع عن أخذ الكودائين، ولكن بصورة أقل وأبطأ من ظهورها بعد استخدام المورفين.

نتيجة لإطلاق الهستامين في الجسم عند استخدام جرع مرتفعة من الكودائين يعاني الإنسان من طفح جلدي، حكة واحمرار في الجلد.

علاج التسمم بالكودائين:

١ ـ اجراءات عامة كإحداث التقيؤ، وغسل المعدة بمحلول ٠٫٠٢٪ بيرمنغنات البوتاسيوم، وإعطاء مسهل مثل سلفات الصوديوم.
٢ ـ مراقبة التنفس والمحافظة عليه.

٣ ـ إعطاء المضاد الخاص: Naloxone

أشكاله الصيدلانية: أقراص، شراب، إبر.

ب ـ Dextromethorphan

من مثبطات السعال. له استخدامات مشابهة لـ (Pholcodiene) ليس له تأثير. مهدىء (Sedative) وليس له تأثير مسكن للألم (Analgesic) .

يُعطى غالباً مع مضادات الهستامين لعلاج السعال الجاف

جرعته:

ملح الهايدروبرومايد Hydrobromide . يستخدم:

للبالغين ١٥ ـ ٣٠ ملغم
للأطفال ٦,٧٥ ملغم } ٤ مرات يومياً
للرضع ٣,٥ ملغم

الحركية الدوائية:

- امتصاصه جيد من القناة الهضمية.
- توزيعه في الجسم جيد.
- جزء منه يستقلب في الكبد بإزالة مجموعة الميثل.
- يطرح جزء منه دون استقلاب مع المجاري البولية والجزء الباقي كنواتج استقلاب.

آثار جانبية:

- غثيان، دوار، اضطراب دهني، في بعض الأحيان انفعال (Excitation) واضطرابات هضمية.
- قد يؤدي استخدامه إلى التعود، ولكن ليس كإدمان المورفين.

من محاذير استخدامه :

- أمراض في الكبد.
- الأزمة الصدرية.

أشكاله الصيدلانية : شراب، أقراص.

ج - Noscapine

- قلويد يستخرج من الأفيون Opium
- يستخدم ملح الهايدروكلوريد.

الحركية الدوائية :

- امتصاصه من القناة الهضمية جيد.
- يستقلب في الكبد.
- تطرح نواتج استقلابه في البول.

الاستخدام:

مثبط للسعال الجاف شبيه بـ Pholcodine . له تأثير ضعيف كموسع للقصبات الهوائية، ومنبه للتنفس. ليس له تأثير. مسكن (Analgesic) ، أو مهدىء Sedative .

استخدامه لا يؤدي للإدمان أو الاعتياد، ولا يحدث النشوة.

جرعته : ١٥ - ٣٠ ملغم ٣ - ٤ مرات يومياً.

آثاره الجانبية :

- دوار بسيط، غثيان، صداع.
- عطس واحمرار وسيلان الأنف.
- طفح جلدي، واحمرار في جفون العين.

تحضيراته : شراب

د ـ Pholcodine

مثبط للسعال الجاف. ذو تأثير ضعيف كمهدىء، وليس له تأثير مسكن للألم.

يُعطى بالفم : ٥ ـ ١٥ ملغم للبالغين.
٥ ملغم للأطفال.

ثالثاً ـ موسعات القصبات الهوائية Bronchodilators

وهي الأدوية التي تعمل على توسيع القصبة الهوائية إمّا بطريق مباشر أو بطرق غير مباشرة:

١ ـ مشتقات الزانثين Xanthines

من مشتقات الزانثين المستخدمة طبياً

Theophyline, Theobromine, Caffeine . وهي تؤثر عموماً على الكلية والعضلات الملساء وعضلة القلب والجهاز العصبي المركزي.

عموماً Caffeine أكثرها استخداماً تنبيهاً للجهاز العصبي المركزي.

بينما Theophylline أكثرها تأثيراً كمدر للبول. كما أنه يؤدي إلى توسيع القصبات الهوائية لأنه يُرخي العضلات الملساء المحيطة بها.

جدول يبين ترتيب الزانثين تنازلياً حسب قوة تأثيرها:

١ ـ Theophylline	Caffeine	Theophylline
٢ ـ Theobromine	Theophylline	Caffeine
٣ ـ Caffeine	Theobromine	Theobromine

سنتحدث عن Caffeine تحت عنوان منبهات الجهاز العصبي المركزي. أمّا الآن فسنتحدث عن Theophylline

Theophylline

قلويد نحصل عليه من أوراق الشاي وبذور القهوة. يعاني من مشكلة في الذائبية، ويعطى في الأغلب على هيئة ملح ايثلين داي امين ثيوفللين = Aminophylline

الحركة الدوائية:

يمتص بشكل جيد من القناة الهضمية ومن جدار القولون، خاصة بعد إعطائه على هيئة رحضة محتبسة، وامتصاصه من التحاميل أقل.

يُطلق الدواء الحر(ثيوفللين) في الدم. ٦٠٪ من الجرعة ترتبط بالبروتين. يستقلب في الكبد بدرجة كبيرة.

تطرح نواتج استقلابه في البول و ١٠٪ من الجرعة تطرح دون استقلاب.

يخترق المشيمة، وكذلك يفرز مع الحليب أثناء الإرضاع.

الاستخدام:

- يؤدي استخدامه إلى ارتخاء العضلات الملساء المحيطة بالقصبة الهوائية فيعمل على توسيعها كما أنه ينبه التنفس.
- له تأثير على عضلة القلب حيث يستخدم في بعض حالات هبوط القلب الاحتشائي.
- له قدرة على إدرار البول.
- له تأثير ضعيف كمنبه للجهاز العصبي المركزي.
- تأثيره بالحقن الوريدي أسرع وأفضل من إعطائه بالفم.
- يُفضل إعطاؤه بالفم بعد تغليفه معوياً لأنه يحدث اضطرابات هضمية.

آثاره الجانبية :

١ ـ اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء) وربما نزيف دموي من المعدة.
٢ ـ أرق وقلق وانفعال نتيجة تنبيه CNS
٣ ـ انخفاض ضغط الدم خاصة بعد الحقن الوريدي.

محاذير استخدامه :

ـ يجب استخدامه بحذر في الأطفال لأن امتصاصه عندهم مختلف وغير معروف تماماً.
ـ المرضى المصابين بالقرحة.
ـ كبار السن خوفاً من حدوث تشنجات.

٢ ـ الأدوية المقلدة للجهاز العصبي الودي Sympathomemetics

هي مجموعة من الأدوية التي تقلد الأدرينالين في بعض خواصه، وفي الأغلب تؤدي إلى :
١ ـ تنبيه عضلة القلب مما يزيد من قوة الانقباض وسرعة الانقباض.
٢ ـ تنبيه الجهاز العصبي المركزي مما يسبب الأرق، تنبيه التنفس وفقدان الشهية.
٣ ـ تنبيه العمليات الاستقلابية مما يزيد من استهلاك الأكسجين ويزيد استهلاك الطاقة ورفع السكر الحر في الدم.
٤ ـ تقلص العضلات الملساء خاصة في الأوعية الدموية الطرفية التي تغذي الجلد والأغشية المخاطية.
٥ ـ ارتخاء العضلات التي تغذي العضلات الهيكلية والقناة الهضمية والقصبة الهوائية.

أ ـ Ephedrine

قلويد نحصل عليه من نبتة Ephedra وتستخدم أملاح SO4, HCL

استخدامه :

من مقلدات الجهاز الودي، حيث يؤثر على مستقبلات الجهاز الودي بطريقة مباشرة وطريقة غير مباشرة.

- يؤثر في مستقبلات ألفا و بيتا.
- كما أن له تأثيراً قوياً منبهاً للجهاز العصبي المركزي.
- له تأثير أطول ولكن أضعف من الادرينالين.

تأثيراته :

مباشر:

١ ـ رفع ضغط الدم وهو ناتج عن تضييق الأوعية الدموية الطرفية وزيادة ضخ القلب للدم، تسارع ضربات القلب.

٢ ـ توسيع القصبة الهوائية بإرخاء العضلات الملساء.

غير مباشر:

٣ ـ تنبيه مراكز التنفس الموجودة في النخاع المستطيل.

٤ ـ توسيع حدقة العين، ولكن لا يؤدي لاضطراب الرؤيا.

استخدامه الطبي:

١ ـ علاج الأزمة والربو القصبي، وتقلص القصبات الهوائية.

٢ ـ يُعطى بالحقن العضلي أو تحت الجلد لرفع ضغط الدم أثناء التخدير الشوكي.

٣ ـ في علاج الرمد الطبيعي، وحمى الربيع، وسيلان الأنف. لكن استخدامه الطويل يؤدي للاحتقان.

٤ ـ لتوسيع حدقة العين أثناء فحص العين، ولكن مشكلته أن التوسيع يدوم ساعات.

الحركية الدوائية :

امتصاصه جيد وتقريباً كامل من القناة الهضمية.

لا يستقلب في الجسم ويطرح في الأغلب دون استقلاب مع البول.

آثاره الجانبية:

١ ـ صداع، غثيان، تقيؤ.
٢ ـ عطش، تعرق.
٣ ـ تسارع ضربات القلب، ارتفاع ضغط الدم.
٤ ـ قلق وأرق، انفعال.
بالجرع العالية: الهلوسة والتشنجات.

محاذير استخدامه:

١ ـ مرضى القلب والأوعية الدموية.
٢ ـ تضخم البروستات.
٣ ـ تضخم الغدة الدرقية.
٤ ـ الجلوكوما.

ب ـ Pseudoephedrine نظير لـ Ephedrine

استخدامه:

نفس استخدام نظيره (الافدرين) إلاّ أنه لا ينبه الجهاز العصبي المركزي، ويستخدم بشكل رئيسي كمزيل للاحتقان الأنفي.
تأثيره الموسع للقصبات أقل بكثير من أفدرين.

ج ـ Salbutamol :

وهو مقلد لمستقبلات B2، انتقائي ولا يؤثر في مستقبلات (Selective B2 agonist). لذا فهو من العلاجات المفضلة الآن لتوسيع القصبات الهوائية (لأن تأثيره مباشر).

لا يؤثر على القلب ولا ضغط الدم.

الحركية الدوائية:

- امتصاصه جيد من القناة الهضمية.
- يستقلب في الكبد Sulfate conjugation
- يطرح مع نواتج استقلابية في البول.

استخدامه الطبي:

- توسيع القصبة الهوائية بالتأثير على مستقبلات B2 .
- لذا يستخدم في علاج الربو القصبي، والأزمة... الخ.
- كما يستخدم لتثبيت الحمل في الأشهر الأخيرة من الحمل.

آثاره الجانبية:

١ ـ Tremor رجفة في العضلات الهيكلية خاصة في اليدين، تقلصات عضلية.
٢ ـ خفقان، تسارع ضربات القلب.
٣ ـ صداع.
٤ ـ بجرع عالية خاصة بعد الحقن الوريدي يؤدي إلى غثيان وإقياء.

محاذير الاستخدام:

١ ـ تضخم الغدة الدرقية.
٢ ـ السكري.

أشكاله الصيدلانية: أقراص، شراب، حلالات هوائية، إبر.

الوحدة الثامنة

المدرات البولية

Diuritics

المدرات البولية

Diuritics

تعتبر المدرات البولية من الأدوية شائعة الاستخدام، فهي كثيراً ما تستخدم لعلاج:

١ ـ الوذمة Odema

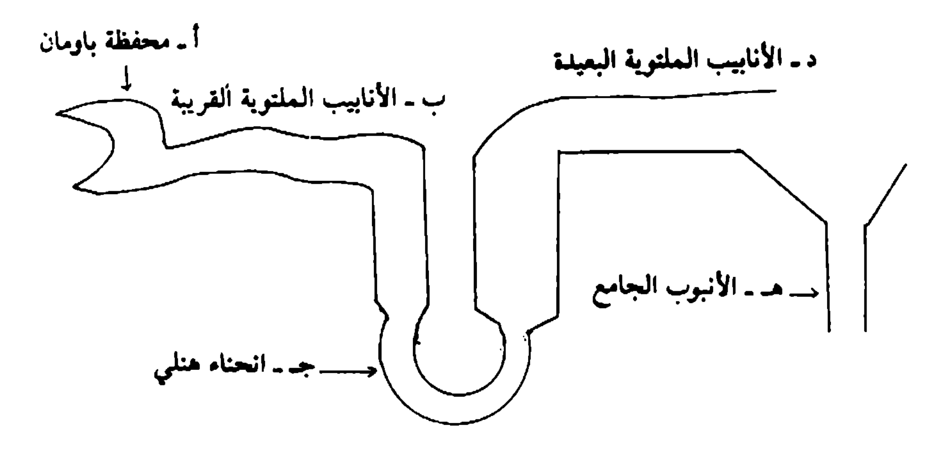
٢ ـ ارتفاع ضغط الدم Hypertension

٣ ـ علاج التسمم ببعض المواد.

٤ ـ التأكد من العمل الصحيح للكلية.

المدرات البولية تمنع إعادة امتصاص الصوديوم والماء مما يزيد من طرحهما وإدرار البول. وقبل أن نتطرق للأدوية سنورد بعض الأساسيات لعمل الكلية الطبيعي:

يعتبر النفرون الوحدة الأساسية من حيث الوظيفية، حيث تم بحثه سابقاً.



أ ـ محفظة باومان Bauman capsule : وهي المكان الذي تتم فيه فلترة الدم الواصل إلى الكلية بمعدل ١٢٥ مل/دقيقة، وينتقل الراشح إلى داخل الأنابيب البولية ويحتوي الراشح على ماء وأملاح مختلفة كالصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم . . . الخ .

ب ـ الأنـابيب البولية القريبة Proximal tubules : حيث يتم الطرح الفعّال Active transport حيث تتطرح المواد بطريقة فعّالة من الدم إلى الأنابيب البولية القريبة، ويعاد امتصاص ٦٠ ـ ٧٠٪ من الصوديوم الموجود في الراشح إلى الدم، وكمية قليلة من الماء والبوتاسيوم والبايكربونات .

ج ـ انحناء هنلي: وتُقسم إلى جزئين: الجزء الهابط، والجزء الصاعد:

ـ الجزء الهابط: يعاد امتصاص الماء منه إلى الدم .

ـ الجزء الصاعد: يعاد امتصاص الصوديوم ويتبعه الكلور ولا يعاد امتصاص الماء من هذا الجزء. ٢٠ ـ ٢٥٪ .

د ـ الأنـابيب البوليلة البعيدة: حيث يعاد امتصاص الصوديوم ٥ ـ ١٠٪ بتأثير من هرمون الدوستيرون، ويُطرح بدلاً منه البوتاسيوم إلى الأنابيب البولية .

هـ ـ الأنبـوب الجـامـع حيث يعـاد امتصاص الماء إلى الدم تحت تأثير هرمون Vasopressin (ADH) الهـرمـون المضـاد للإدرار البـولي الـذي يفـرز من الغـدة النخامية، ويؤثر على الأنبوب الجامع، ويُعيد الماء إلى الدم .

وبالمحصلة، فإن البول الذي يخرج بمعدل ½ ـ ١ مل/دقيقة، وتعاد الكمية الكبرى من الراشح إلى الدم عبر العمليات السابقة .

تصنيف مدرات البول حسب آلية العمل

١ ـ المدرات الاسموزية (Osmotic Diuretics)

حيث تعمل من خلال خاصية الفرق في الضغط الاسموزي حيث تؤدي إلى رفع الضغط الاسموزي خارج الخلايا مما يؤدي إلى سحب الماء من داخل الخلايا إلى خارجها.

٢ ـ Thiazide Diuretics

المدرات الثيازيدية: وتعمل من خلال منع إعادة امتصاص الصوديوم من الجزء الصاعد من انحناء هنلي، وبشكل أقل من الأنابيب البولية البعيدة.

٣ ـ المدرات البولية عالية السقف

Loop Diuretics, High Cieling Diuretics

وهي المدرات البولية التي تؤثر بشكل خاص على الجزء الصاعد من لفة هنلي حيث تمنع إعادة امتصاص كمية كبيرة من الصوديوم (٢٠ ـ ٢٥٪).

٤ ـ حافظات البوتاسيوم

Potassium Sparing Diuretics

وهي المدرات التي تمنع إعادة امتصاص الصوديوم وتؤدي وطرح البوتاسيوم.

٥ ـ المدرات الزئبقية Mercurial Diuretics

حيث تمنع إعادة امتصاص جزء من الصوديوم من الأنابيب البولية القريبة.

٦ ـ مثبطات خميرة الفحم اللامائي

Carbonic Unhydrase Inhibitors

وهي تعمل من خلال تثبيط انظيم Carbonic unhydrase خاصة في استخدامها كمدرات للبول، وتستخدم الآن في علاج الجلوكوما.

عملية التبادل الأيوني في الأنابيب البولية القريبة

Ion exchange in the proximal tubule of kidney

البلازما	داخل خلية الأنبوب	داخل جوف الأنبوب
Na^+ نشط	Na^+	Na^+
CL^-	CL^-	CL^-
H_2O	H_2O	H_2O
K^+	K^+	K^+ نشط

كاربونيك انهيدريز

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3 \longrightarrow$$

$$HCO_3 + H^+ \longleftarrow H^+ + HCO_3$$

$$HCO_3 + H^+ \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$ بسهولة

عملية التبادل الأيوني في داخل الأنابيب البولية البعيدة

Ion exchange in distal tubules

البلازما	داخل خلية الأنبوب	داخل جوف الأنبوب
Na^+ نشط	Na^+	Na^+
CL^-	CL^-	CL^-
H_2O	H_2O	H_2O
K^+	K^+	K^+ Oldosterone نشط

$$CO_2 + H_2O \underset{}{\overset{C.A}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3 \longrightarrow$$

$$HCO_3 + H^+ \longleftarrow H^+ + HCO_3$$

$$HCO_3 + H^+ \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$$

١ ـ المدرات الاسموزية Osmotic Diuretics

هي مواد لا تمتص وتبقى في خارج الخـلايا فترفع الضغط الاسموزي خارج الخلايا، فتسحب الماء من داخل الخلايا وتدر البول.

من الصفات المرغوب توفرها في المدر الاسموزي:

١ ـ قابل للفلترة بسهولة.

٢ ـ خامل دوائياً.

٣ ـ ترفع الضغط الاسموزي خارج الخلايا.

٤ ـ لا يعاد امتصاصه من الأنابيب البولية البعيدة.

أمثلة: مانيتول، يوريا، البولينا، الجلوكوز.

المانيتول Mannitol

ـ سكر كحولي يتركب من سلسلة كربونية تحتوي ٦ كربونات. وزنه الجزيئي ١٨٢. يُعطى بالحقن الوريدي، إذ أنه لا يمتص من الفم.

الاستخدام: Use

أ ـ تشخيص عمل الكلية.

ب ـ منع حدوث هبوط عمل الكلية.

ج ـ علاج الوذمة الدماغية.

د ـ علاج التسمم ببعض المواد.

الآثار الجانبية: Side effect

أ ـ غثيان، دوخة وصداع.

ب ـ تسارع في ضربات القلب.

ج ـ وذمة رئوية.

محاذير ومضادات الاستطباب : Precautions & Contraindications

القصور القلبي ، هبوط القلب، ارتفاع ضغط الدم .

٢ ـ المدرات الثيازيدية Thiazides

من أقدم المدرات البولية استخداماً.
من الأمثلة عليها:

مدة التأثير	بداية التأثير	
٦ ـ ٨ ساعات	ساعة	- Chlorothiazide
١٢ ـ ١٨ ساعة	ساعتان	- Hydrochlorothiazide
٢٤ ساعة	ساعتان	- Chlorothalidone

الاستخدام Use :

ـ علاج ارتفاع ضغط الدم، وتفضل على غيرها من المدرات البولية لأنها أطول مفعولاً وأقل سمية، وأرخص ثمناً، وتؤخذ بالفم.
ـ علاج هبوط القلب الاحتشائي.
ـ علاج الوذمة الرئوية الحادة.

الآثار الجانبية Side effect :

١ ـ Hypokalemia انخفاض البوتاسيوم في الدم، وهذا الأثر مهم في نوعين من المرضى:
أ ـ الذين يتناولون الديجوكسين ومشتقاته.
ب ـ مرضى الكبد.
٢ ـ Hyperurecemia ارتفاع حمض البول في الدم.
٣ ـ Hyperglycemia ارتفاع السكر في الدم.

٤ ـ Hypercalcemia ارتفاع الكالسيوم في الدم.

٥ ـ Hyponatremia انخفاض الصوديوم.

٦ ـ آثار أخرى كالدوار والتعب والإجهاد نتيجة نقص حجم السـائل.

٣ ـ المدرات عالية السقف High Cieling Diuretics

من أقـوى مدرات البـول مفعـولاً، وتختلف عن بعضها البعض في التركيب الكيميائي، وتتشابه في التأثير على الجزء الصاعد من لفة هنلي حيث تمنع إعادة امتصاص الكلور بطريقة نشطة.

من الأمثلة عليها: Butamide, Furosemide, Ethacrynic acid

مدة التأثير	بدء التأثير	
٦ ـ ٨ ساعات	٣٠ دقيقة	- Furosemide
٦ ـ ٨ ساعات	٣٠ دقيقة	- Ethacrynic acid

هذا إذا أعطي عن طريق الفم. أمّا إذا أعطيب بالحقن الوريدي:

مدة التأثير	بدء التأثير	
ساعتين إلى ثلاث	٥ دقائق	- Furosimide
ساعتين إلى ثلاث	دقيقة	- Ethacrynic

الآثار الجانبية Side effect

أ ـ انخفاض تركيز الصوديوم، البوتاسيوم، والمغنيسيوم في الدم.

ب ـ اضطرابات هضمية، وهي من أكثر الآثار الجانبية حدوثاً.

ج ـ سُمية على السمع خاصةً Ethacrynic acid

د ـ أعراض تحسسية.

هـ ـ ارتفاع تركيز حمض البول (Uric acid)

١ - Furosemide   (Impugan) (Diusemide) Lasix:

يختلف عن الثيازيدات:

أ - أسرع منه تأثيراً وأقصر مفعولاً.

ب - نقص شديد في الصوديوم والبوتاسيوم.

ونظراً لسرعة مفعوله، فهو العلاج المفضل للحالات الطارئة مثل: هبوط القلب الاحتشائي، والوذمة الرئوية الحادة.

كذلك أكثر فعالية في حالات هبوط عمل الكلية.

غير مفضل للاستخدام الزمني الطويل كما في علاج ارتفاع ضغط الدم، فتفضل في هذه الحالة مشتقات الثيازيدات.

٢ - Butamide   Burinex:

وهو مدر بولي جديد أقوى مفعولاً من Furosemide وأفضل امتصاصاً من القناة الهضمية، وله نفس استخدامات السابق.

٣ - Ethacrynic acid   Edecrine:

استخدامه الآن قليل نظراً لسميته المرتفعة على السمع، ويحفظ للاستخدام في الحالات الطارئة التي لا تنفع فيها المدرات الأخرى.

٤ - المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم Potassium Sparing Diuretics

وهي التي تعمل من خلال منع طرح البوتاسيوم في الأنابيب البولية البعيدة. غالباً لا تستخدم لوحدها كمدرات بولية، وإنما تُعطى مع مدرات البول الأخرى لمنع حدوث نقص البوتاسيوم في الدم.

من الأمثلة عليها: Amiloride, Triametrene, Spironolactone

* Spironolactone (Noractone) (Aldactone)

مثبط لهرمون الدوستيرون، وبذلك يمنع طرح البوتاسيوم، ويمنع إعادة امتصاص الصوديوم.

يستخدم في الأغلب عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في نسبة إفراز الدوستيرون.

آثار جانبية Side effect

١ ـ ارتفاع تركيز K^+ Na^+

٢ ـ التثدي عند الذكور Gyanocomestia.

٣ ـ عدم انتصاب العضو الذكري Impotance

٤ ـ اضطراب في الطمث عند الإناث.

٢ ـ Triametrene

أكثر فعالية من الأول، يُعطى بالفم فقط، لا يُعطى دائماً مع المدرات الأخرى.

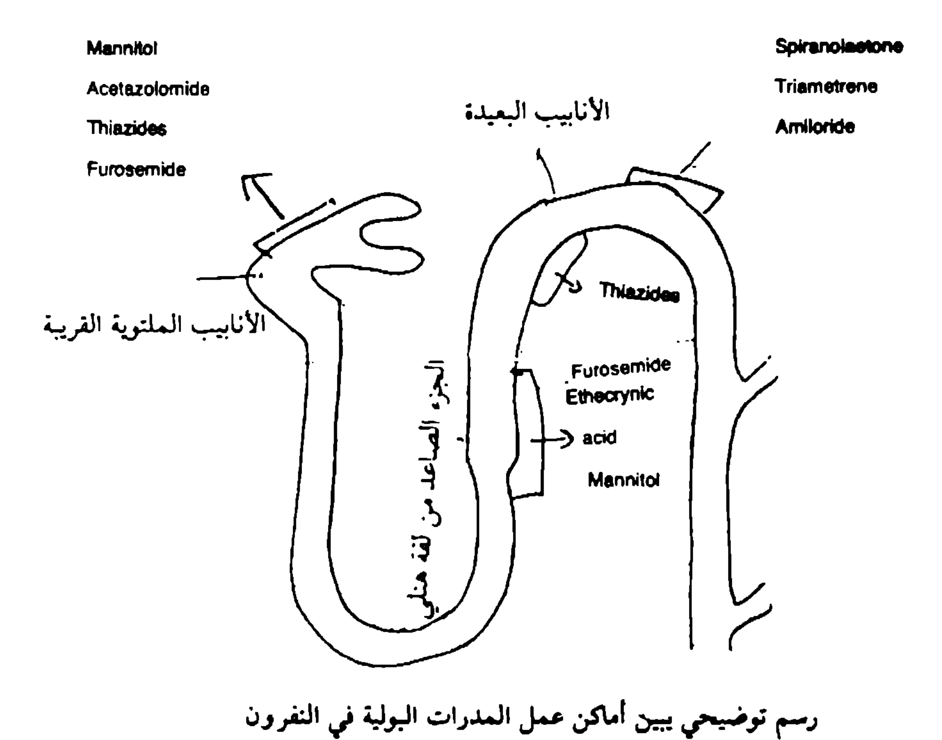
يعمل على تقليل طرح البوتاسيوم في الأنابيب البولية البعيدة، ولا يعتمد على الدوستيرون.

آثار جانبية:

ارتفاع K^+ في الدم، لا يستخدم في المرضى الذين يعانون من هبوط في عمل الكلية. Dytide

٣ ـ Amiloride (Moduretic)

يُعطى بالفم وبالحقن، وله نفس استخدام السابق. إلاّ أنه أقوى منه مفعولاً.



رسم توضيحي يبين أماكن عمل المدرات البولية في النفرون

الوحدة التاسعة

الأدوية المؤثرة على الجلد

Drugs Acting On The Skin

الأدوية المؤثرة على الجلد

Drugs Acting On The Skin

ويطلق عليها في الأغلب الأدوية الخارجية Topical drugs لأن معظمها يؤثر عن طريق التماس مع الجلد أو الأغشية المخاطية.

والأشكال التي توجد بها هذه الأدوية عديدة مثل:

١ ـ المساحيق	٧ ـ الرذاذ.
٢ ـ الكريمات	٨ ـ المروخات.
٣ ـ المراهم	٩ ـ الهلاميات.
٤ ـ العجائن	١٠ ـ حلالات هوائية.
٥ ـ الغسولات	١١ ـ اللاجوقات Collodions
٦ ـ المحاليل برمجات البوتاسيوم	

ولهذه الأدوية استخدامات مختلفة منها:

المضادات الحيوية، أدوية التخدير الموضعية، المطهرات.

وقد ورد ذكر هذه العلاجات في وحدات أخرى.

الآن سنتطرق للمجموعات التي لم يرد ذكرها.

تصنيف الأدوية المؤثرة على الجلد:

أ ـ الحافظات والماصات Prolectives & Adsortants مثل: تالك، نشا، كائولين.

ب ـ الملطفات Demulcents مثل: لعابية الصمغ العربي.

ج ـ المطريات Emollients مثل: اللانولين Lanoline (دهن الصوف).
د ـ المخرّشات والمحمرات والمنفطات Irritants, Rubificent, Vescicants مثل: منثول.
هـ ـ القابضات Astringants مثل: أكسيد الزنك، الكلامين.
و ـ حالات الكراتين Keratolytics مثل: أكسيد الزنك، الكلامين.
ز ـ الكاويات Caustics مثل: نترات الفضة.
ح ـ صابغات الجلد Melanizers مثل: ميثوكسي سورالين.

أولاً ـ الحافظات والماصات Protectives & Absorbants

يعمل على تغطية الجلد، خاصة الجلد، المُخرَّش أو الجروح، وتشكل طبقة حافظة وواقية.

وهي مواد خاملة لها القدرة على امتصاص الرطوبة، وتؤدي إلى تجفيف الجلد، وتخفيف الاحتكاك والتخريش، وتخفيف فعل الجراثيم مثل Dusting Fourtrisin

وهناك نوع آخر هو الحافظات والماصات الميكانيكية، كالشاش والضمادات والبلاستر.

ومن الأمثلة على المساحيق المستخدمة لهذه الغاية

١ ـ تالك Talc :

ويتركب من سليكات المغنيسيوم النقية، ومن صفاتها أنها لا تذوب في الماء، خاملة دوائياً، تستخدم كمبردة وملطفة وماصة للرطوبة.

استخدامها:

أ ـ لحماية الجلد من التسلخ والاحمرار.
ب ـ في الصناعة البدائية كمزلق في صناعة الحبوب.
ج ـ تدخل في بنية الأشكال الصيدلانية السائلة.

٢ ـ النشا Starch

- مادة حفظ عديدة السكريات.
- تستخدم كملطف وماص للرطوبة، وحافظ للجلد.
- بينما تستخدم لعابية النشا كمطرية.
- تستخدم لمعالجة التسمم باليود.
- ويدخل في الصناعة الدوائية كمادة مفتتة.

ثانياً ـ الملطفات Demulcents

هي مواد حافظة تستخدم لتخفيف تخريش الجلد والأغشية المخاطية والأنسجة، وتستخدم على شكل غسولات، أو لبخات، أو ضمادات رطبة، أو بالفم على هيئة حبوب مص أو غرغرة.

من الملطفات: لعابية الصمغ العربي (ملطفة، رابطة).

جليسرين.

المثيل سليلوز.

ثالثاً ـ المُطريات Emollients

مواد حافظة دهنية القوام تُمتص بشكل جزئي في الطبقة الخارجية من الجلد، وتعمل عليب تليينه، ومنها:

١ ـ فازلين طبي Vaseline, Softporaffin

وهو مزيج نقي من الهايدروكربونات البترولية، قوامه شبه صلب، غير ذائب في الماء.

الاستخدام:

قاعدة المراهم: مُطَرٍّ للجلد، ويدخل في تركيب ضمادات الحروق.

٢ ـ دهن الصوف Lanoline :

مادة دهنية تؤخذ من دهن الصوف، لها لون أصفر فاتح لا تذوب في الماء. لها نفس الاستخدام السابق، إلاّ أنها تمتص كمية صغيرة من الماء ٢٥٪ وتحتفظ بها.

رابعاً ـ القابضات Astringants

وهي مواد تستخدم على الجلد حيث تؤدي إلى شدّه وتقلصه، وتقليل إفرازاته فيصبح أكثر جفافاً. لذا يستخدم في تحضير مضادات التعرّق، لعلاج بعض الإفرازات، بهدف تجفيفها، ومنها:

١ ـ أكسيد الزنك Zno

- مسحوق أبيض لا يذوب في الماء.
- يستخدم كحافظ وقابض ومطهر للجلد، ويدخل في التركيبات لعلاج الأكزما، والصدفية، والثعلبة، وكذلك مضاد للحكة والاحمرار والتسلخ عند الأطفال.

كما يدخل في تركيب حشوة الأسنان.

٢ ـ الكلامين Calamine :

هو أكسيد الزنك الملوّن بأكسيد الحديديك (لون وردي). وهو يفضل في التركيبات الجلدية لأن لونه وردي قريب من لون الجلد.

نفس استخدامات السابق، ويستخدم على هيئة غسول Lotion .

٣ ـ كبريتات الزنك ZnSO4

تستعمل في تحضير قطرة العين (قابضة)، وكذلك لعلاج التهابات القرنية أو الملتحمة (١,٪، ٢,٪، ٢٥,٪).

يدخل كذلك في تركيب مزيلات رائحة العرق Diodrants .

٤ ـ الشبّة Alum Aluminuim Potasium Sulfate:

قابلة للذوبان.

يعمل على ترسيب البروتين. قابض.

يستخدم بكثرة لوقف النزيف البسيط من الجروح والخدوش.

خامساً ـ المخرشات والمحمرات والمنفطات

Vesicant Rubificient Irritants

ـ المخرشات: تخرش الجلد وتسبب احتقان الدم في مكان وضعها.

ـ المحمرات: تخرش الجلد وتسبب احتقان الدم بدرجة أقوى.

ـ المنفطات: مخرشات قوية جداً تسبب تلف الشعيرات الدموية وخروج البلازما،

وتدعى المنفطات بالمخرشات المقابلة Counter irritant = Rubificents

ـ غالباً تصبح المخرشات بتركيز أكبر محمرات، والمحمرات تصبح منفطات.

من الأمثلة:

١ ـ **الكافور Camphor** : مادة عطرية من خشب الكافور، له رائحة عطرية مميزة.

تأثيره: داخلياً مقشع وطارف للغازات.

خارجياً: مطهر مضاد للحكة محمّر في علاج ألم المفاصل، وتخفيف الرضوض، ولسع الحشرات.

وعلى هيئة تبخيرية Inhalation لعلاج الزكام.

٢ ـ **المنثول:**

زيت النعنع الطيار.

له نفس استخدامات السابق. إلاّ أنه أيضاً يعمل على توسيع الأوعية الدموية، وكذلك مسكن لألم المفاصل، وفي التهاب الجيوب والقصبات.

٣ ـ زيت الفحم Coalloa

يستخدم لعلاج الأكزما والأزمة.

٤ ـ الأكثامول Icthamol

سائل يستخلص من تقطير بعض الصخور المتكونة من بقايا الأسماك والحيوانات البحرية.

يستخدم في علاج الدمامل والتهابات عنق الرحم (بيوض) وفي بعض الإنتانات الخارجية للجلد.

٥ ـ الفلفل الأحمر Capsicum

مخرش ومحمر.

من التوابل الداخلية. فاتح للشهية. مطهر للأمعاء.

خارجياً، مضاد لالتهاب الأعصاب والمفاصل. على هيئة مردخ أو لبخات Liniments ، أو لصقة.

سادساً ـ الكاويات Caustics

أدوية تستخدم موضعياً حيث تؤدي إلى تلف النسيج الذي توضع عليه. لذا تستخدم لإزالة الجلد الميت، والتواليل، وكذلك طبقة الكارتين، كما أن بعضها يرسب البروتينات. لذا تستخدم في علاج بعض التقرحات السطحية.

١ ـ نترات الفضة AgNO3

تستخدم على هيئة قلم كَكَاوِية للتقرحات خاصةً تلك الموجودة في الأغشية المخاطية، وفي علاج الرعاف الأنفي والتواليل.

٢ ـ البودوفللين Podophylline

مادة راتنجية تؤخذ من جذور وجذاير البودوفللين البودوفيام.

يستخدم في علاج التواليل.

كانت تستخدم كمادة مسهلة إلاّ أنها مخرشة جداً للأمعاء ولا يجوز استخدامها داخلياً الآن.

٣ ـ ثلاثي كلور استيك أسيد Trichloroacietic acid

كاوي ضعيف بتركيز ٢٪.

سابعاً ـ حالات الكراتين Keratolytics

مواد مخرشة تتلف خلايا البشرة. وتعمل على تقشرها دون إذابتها حتى تنسلخ. تستخدم بكثرة في علاج الأمراض الفطرية والتواليل.

الأمثلة:

١ ـ حمض الصفصاف 2% Salicylic acid

يستخدم لإزالة طبقة الكيراتين، وعلاج القشرة والصدقية والتواليل.

٢ ـ رزورسينول Resorcinol

من مشتقات الفينول. له تأثير مضاد للحكة، مطهر ومزيل للطبقة الكيراتينية. نفس استخدامات السابق.

يدخل في تركيب مقويات الشعر، ومضادات القشرة، وحب الشباب. والصدفية.

محرش للجلد إذا استخدم بكميات كبيرة.

ثامناً ـ صابغات الجلد Melanizers

هي أدوية تزيد من حساسية الجلد للشمس والضوء مما يزيد من تصبغ الجلد وتلوينه.

مثال:

ميثوكسي سورالين Methoxysoralen

يزيد من تصنيع صبغة الميلانين الملونة للجلد بوجود الأشعة فوق البنفسجية.
يستخدم في علاج البهاق.
يُعطى بالفم أو موضعياً.

هناك مواد أخرى تستخدم لتخفيف حساسية الجلد تجاه الشمس، ومنها ثاني أكسيد التيتانيوم الذي يدخل في تركيب الكريمات الواقية من الشمس.

الوحدة العاشرة

الأدوية المضادة للجراثيم

Chemotherapeutic Agents

Antimicrobial Agents

الأدوية المضادة للجراثيم

Chemotherapeutic Agents

Antimicrobial Agents

* Chemotherapy :

يمكن تعريفها بأنها استعمال المركبات الكيميائية في معالجة الأمراض التي تسببها الجراثيم.

لمحة تاريخية: إن تطور المداواة الكيميائية مر في ثلاث مراحل يمكن تلخيصها كالتالي:

أ ـ عصر ما قبل باول اهرليش Pre Ehrlich Era :

قبل عام ١٨٥٤ كانت المداواة الكيميائية في هذه الفترة عبارة عن استعمال بعض المركبات التي كانت أحياناً تثمر بنتائج إيجابية، وكثيراً ما كانت تنتهي بنهايات عصيبة يكون ضحيتها المريض. وكم من المرضى كانوا ضحايا هذه المركبات. فمثلاً كانت فائدة نبات الكينا Cinchona في علاج الملاريا، وكذلك استعمال الزئبق لعلاج مرض السفلس، معروفة منذ فترة طويلة قبل ظهور العالم باول اهرليش Paul Ehrlich .

ب ـ عصر اهرليش Ehrlich Era (1854 - 1915) :

لقد اكتشف الكيميائي اهرليش أن بعض الصبغات مثل أزرق الميثلين Methylene Blue لها القدرة على قتل وتلوين بعض أنواع من البكتيريا. وعزا ذلك إلى أنه تتكون مواد كيميائية لها القدرة على الاتحاد مع الخلايا البكتيرية وقتلها من دون أن تؤذي الجسم المعيل، وسماها بدائياً «الرصاصات السحرية» "Magic Bullets" في عام ١٨٩١ أوضح اهرليش فاعلية أزرق المثيلين في علاج الملاريا. وكذلك استخلص مجموعة من المواد الزرنيخية لعلاج مرض السفلس. ولكي يعبر عن الاستعمال ومدى فائدة هذه المواد علاجياً أدخل تعبير ما يسمى «دليل المعالجة الكيميائية» "Chemotherapeutic Index"

دليل المعالجة الكيميائية Chemotherapeutic Index

يعرف دليل المعالجة الكيميائية بأنه النسبة بين أكبر جرعة محتملة من الدواء Maximum Tolerated Dose وأقل جرعة شافية. ولقد استبدل هذا التعبير فيما بعد بالدليل العلاجي، أو المنسب العلاجي Therapeutic Index ويعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$TI = \frac{LD50}{ED50}$$

افترض اهرليش بأن أي مادة كيميائية تتكون من شقين: الأول (Heptaphore مجموعة لها القدرة على الإمساك بمستقبلات خاصة بها موجودة على سطح جدار الخلية. والشق الثاني بأنه مجموعة تمكن الدواء من الدخول داخل الخلية وإحداث الفعل، ويسمى (Toxophore) ، وأن الدواء من الممكن أن يؤدي إلى أي من الشفاء أو الضرر للخلية المعيله اعتماداً على انجذابه إلى الجرثومة، أو إلى خلية المعيل.

يكون الدواء شافياً إذا كان انجذابه إلى الجرثومة كبيراً Parasitotropic ، ويكون هداماً وضاراً إذا كان انجذابه إلى المعيل كبيراً Organotropic

وبناءً على ذلك أدخل اهرليش Arsephenamine كأوّل دواء كيميائي فعال لعلاج مرض السفلس.

يعتبر اهرليش أبو المعالجة الكيميائية الحديثة، ولقد حاز على جائزة نوبل عام ١٩٠٩.

ج ـ عصر ما بعد اهرليش Post Ehrlich Era

لقد جاءت مساهمة دوماك ميتش "Domagk Miestch" كأكبر مساهمة بعد اهرليش عندما أوضح بأن أحد الصبغات التي تحتوي على مجموعة سلفونامايد في تركيبها وتدعى Prontosil لها القدرة على كبح جماح تكاثر الجرثومة Streptococci .

وفي عام ١٩٢٨ جاء الكسندر فيلمنج Alexander Fleming واكتشف البنسلين بقصته المشهورة من الطحلب Pencillium Notatum .

ومن بعد ذلك تواصلت الاكتشافات لكلا الميكروبات والأدوية الفعالة ضدها، وظهرت المضادات الحيوية عام ١٩٤٤.

بعض التعاريف

المداواة الكيميائية: استعمال المركبات الكيميائية في علاج الأمراض الناتجة عن الميكروبات، والتي غالباً ما تسبب أمراضاً معدية.

دليل المعالجة الكيميائية: النسبة بين أكبر جرعة من الدواء المحتملة، وبين أقل جرعة من نفس الدواء التي تؤدي إلى الشفاء.

الدليل العلاجي ـ المنسب العلاجي: النسبة بين الجرعة القاتلة والجرعة الفعالة للدواء.

المضاد الحيوي Antibiotic : هو مادة كيميائية ينتجها كائن حي دقيق، ولها خاصية منع تكاثر أو قتل أحياء دقيقة أخرى.

قاتل البكتيريا Bactelcidal : أيّ مادة كيميائية لها القدرة على قتل وفناء الخلايا البكتيرية.

أقـل تركيـز فعـال Minimum Inhibitory Concentration "MIC" : أقل تركيز من المضاد الحيوي اللازم لقتل الجراثيم.

مانع تكاثر البكتيريا Bacteriostatic : أيّ مادة كيميائية لها القدرة على وقف ومنع تكاثر البكتيريا.

مزيل العفونة Disinfectants : المادة التي لها القدرة على إبادة الميكروبات التي تسبب العفونة.

المطهّر Antiseptic : المادة التي لها القدرة على منع الجراثيم من النمو عندما توضع في الوسط التي تنمو فيه. وليس من الضروري أن تبيد الجراثيم أو تقتلها.

القواعد الأساسية في استعمال مضادات الجراثيم

تحصـل العدوى لأيّ كائن حي دقيق له القدرة على إيذاء المعيل بصل إلى مكان مناسب في جسم معيل مناسب ويغزوه ويصل إلى المكان والهدف له والذي يتكـاثر فيه وينمو وينتج مواد سامة Toxins ويحث على ظهور علامات مرضية في جسم المعيل.

وعموماً، فإن الجسم مجهز بوسائل مختلفة لمكافحة العدوى، مثل: الجلد، الإفرازات المخاطية، وجهاز المناعة الذاتي في الجسم. وبذلك من المحتمل أن يتغلب الجسم على العدوى من دون أدوية.

متى تُعطى المضادات الحيوية:

أ ـ عدنما تكون العدوى من المحتمل أن تسبب أضراراً بالغة ومهمة للمعيل في حالة عدم معالجتها بسرعة فائقة.

ب ـ عندما يكون المريض يتمتع بجهاز مناعي ذاتي ضعيف.
ج ـ وقائي، أي لمنع العدوى من الحدوث أو الانتشار.

صفات المضاد الحيوي المثالي:

١ ـ يؤثر ويسبب أضراراً للكائن الدقيق وليس للمعيل.
٢ ـ تقوية جهاز المناعة الذاتي للمريض.
٣ ـ أن يكون فعالاً بتركيزات قليلة لا تؤدي إلى ضرر للمريض، أي يصل إلى مكان الفعل بنفس التركيز.
٤ ـ أن يكون مفعوله طويلاً قدر الإمكان.
٥ ـ أن لا تتكون المناعة ضده بسرعة.
٦ ـ أن يكون فعالاً ضد مدى واسع من الكائنات الدقيقة.

القواعد الأساسية في العلاج الكيميائي

حتى نختار المضاد الحيوي المناسب لعلاج عدوى ما، يجب أن نراعي القواعد الأساسية التالية:

١ ـ التشخيص: أ) السريري.
ب) المختبري.
٢ ـ اختيار الدواء بناءً على التشخيص.
٣ ـ صفات المضاد الحيوي:
أ ـ سمية المضاد.
ب ـ الصفات الحركية الدوائية للمضاد الحيوي.
ج ـ مستوى تركيز المضاد المطلوب في الدم.
د ـ استعمال أكثر من مضاد حيوي واحد.
هـ ـ عوامل تتعلق بالمريض.
٤ ـ علاج العدوى.

١ ـ التشخيص Diagnosis

أ ـ التشخيص السريري Clinical Diagnosis

التشخيص السريري هو الخطوة الأولى في تقرير استعمال مضاد حيوي ما لعلاج عدوى ما. في الطب العام هذه الخطوة الأساسية والوحيدة في وصف المضادات الحيوية، وذلك يتطلب معرفة جيدة في الجراثيم المنتشرة في كل وقت من أوقات السنة، ومدى فاعلية المضاد الحيوي ضد هذه الجراثيم. ولكن في الحالات الخطيرة قد لا تفلح هذه الطريقة، مما يؤدي إلى استعمال أكثر من مضاد حيوي واحد لتغطية مجال واسع من الجراثيم إلى حين أن يتم معرفة الجرثومة بالضبط.

ب ـ التشخيص المخبري Bacteriological Diagnosis

مزيداً من الدقة في استعمال المضادات الحيوية تأتي عند معرفة نوع وصنف الميكروب الغازي المسبب للعدوى.

جـ ـ فحص المناعة ومدى الفاعلية Sensitivity Test

بعد معرفة نوع وصنف الميكروب، يجرى فحص المناعة وتقرير مدى فاعلية المضادات الحيوية ضد هذه الميكروب. هذا طبعاً مهم في الأنواع التي غالباً ما تكون قد اكتسبت مناعة ضد مضاد حيوي معين لكثرة استعماله، أو لأي ظرف آخر.

٢ ـ اختيار المضاد الحيوي المناسب Choice of Antibiotic

من نتيجة الفحص المخبري وفحص المناعة يمكن لنا أن نختار المضاد الحيوي المناسب بناءً على العوامل التالية:

١ ـ طبيعة العدوى، هل هي عدوى سارية أم غير سارية؟ هل من المتوقع أن

يتخلص منها الجسم بسهولة أم لا؟ هل يوجد لها علاج شافي أم علاج يمنع من تكاثر الميكروبات فقط.

٢ ـ صفات المضاد الحيوي: وسوف نأتي هذا الموضوع فيما بعد.

٣ ـ عوامل تتعلق بالمريض: الحالة الاجتماعية للمريض كالغنى والفقر، سعر المضاد الحيوي، هل يتوجب علينا علاج المريض فقط أم كل الأسرة، وطريقة إعطاء المضاد وغيرها الكثير.

٣ ـ صفات المضاد الحيوي Properties of Antibiotic

أ ـ فارماكوكاينتكس للمضاد الحيوي Pharmacokintics Properties

من الضروري بمكان أن تؤثر هذه العوامل على إعطاء الدواء، حيث من الممكن أن يكون المضاد فعالاً ضد الميكروب المعروف والموجود عند المريض معين، ولكن من المحتمل أيضاً أن المضاد لا يصل تركيزه في الجسم إلى التركيز المطلوب، وبالتالي سوف لن يؤتي بالنتيجة كاملة.

وكذلك إعطاء المضادات الحيوية بالحقن ضروري لكثير من المضادات الحيوية التي لا تمتص عن طريق الجهاز الهضمي مثل الأمينوجلايكوسيدات وبعض السيفالوسبورينات، وكما في امتصاص Tetracyclines غير المكتمل من الأمعاء، كما أن امتصاص مركبات السلفا ضعيف من الأمعاء. وهناك بعض الأدوية مثل Bacampicillin, Pivampicillin, Talampicillin يحصل لها تميه في الأمعاء Hydrolysis إلى امبسيلين Ampicillin .

وحتى يحافظ المضاد الحيوي على تركيز معين داخل الجسم، يجب أن نعرف طريقة اطراحه من الجسم للتمكن من إعطائه على فترات مناسبة لاطراحه. فمثلاً يطرح Benzyl pencillin من الجسم بسرعة فائقة، مما يستدعي إعطاؤه كل ٤ ساعات، ولكن استعمال دواء مثل Probenicid يؤدي إلى منافسته عن طريق إخراجه وبالتالي يطرح Probenicid ، ويبقى Benzyl pencillin في الجسم مما يؤدي إلى إطالة مفعوله.

وكذلك وصول المضاد إلى المكان المناسب، أي مكان العدوى من الأهمية القصوى، حيث أن انتشار الدواء في الجسم قد يؤدي إلى فاعلية الدواء أم لا. فمثلاً الأمينوجلايكوسيدات لا تستطيع اختراق الغشاء والوصول إلى هلامية النخاع الشوكي.

ب ـ سمية المضاد الحيوي Toxicity of antibiotic

بعض المضادات الحيوية الفعالة أيضاً لها سمية عالية مما يؤدي إلى محدودية استعمالها. فمثلاً الكلورامفينكول Chloramphenicol قد يسبب A plastic anemia، ومرض Grey Syndrone، وخاصة عند الأطفال. وكذلك قد يسبب سمية في الجهاز البولي، وبالتحديد في النفرون، كما أن مركبات Tetracyclines يجب أن لا تعطى للأطفال أو الحوامل لأنها تؤدي إلى ترسيب الكالسيوم وتبقع الأسنان.

ج ـ مستوى تركيز المضاد الحيوي المطلوب في الجسم
Level of antibiotic required

بشكل عام، يجب أن يكون مستوى تركيز المضاد الحيوي في الدم ثابتاً، وهو أكثر من (أقل تركيز فعال) بقليل، أي أكثر من "MIC" بقليل.

د ـ استعمال أكثر من مضاد حيوي Combination of antibiotics

هناك أكثر من سبب لاستعمال خليط من المضادات الحيوية معاً منها:

١ ـ للحصول على مجال واسع من الفعالية.
٢ ـ للحصول على تآزر التقوية.
٣ ـ لمنع حدوث المناعة.
٤ ـ لعلاج العدوى المشتركة من أكثر من ميكروب.

هـ ـ عوامل تتعلق بالمريض Patient factors

العوامل التي تتعلق بالمريض كثيرة منها:

١ ـ العمر والجنس.

٢ ـ الوزن.

٣ ـ حالة أعضاء الجسم وخاصة الكلية أو الكبد ومدى سلامتهما.

٤ ـ شدة العدوى.

٥ ـ الحمل في النساء.

٤ ـ علاج العدوى Treatment of Infection

إن هدف المعالجة الكيميائية هو علاج العدوى، وغالباً ما تكون العدوى هي عبارة عن إحدى الحالات المرضية لدى المريض، ولذلك من المفيد أن نعرف عن الحالات المرضية المصاحبة للعدوى حتى يتمكن من العلاج الكامل للمريض. وكذلك الإلمام ببعض الفحوصات السريرية المناسبة، والبدائل العلاجية.

المناعة RESISTANCE

من وجهة النظر السريرية، المناعة تعني عدم نجاح العلاج الكيميائي في علاج العدوى الموجودة لدى مريض معين.

ومن وجهة نظر علم الأحياء الدقيقة، المناعة تعني أن صنف معين من الميكروبات والتي عادة ما تكون حساسة للمضاد الحيوي، تصبح غير حساسة ويصبح المضاد الحيوي غير قادر على وقف تكاثر الميكروب أو قتله.

وبما أن المناعة هي من صنع البكتيريا، فإنه من المفيد أن نعرف شيئاً عن البكتيريا.

أنواع البكتيريا Classification of Bacteria

هناك أكثر من طريقة لتقسيم البكتيريا. ولكن أهمها وأكثرها استعمالاً من الناحية السريرية هي تقسيم البكتيريا بحسب خصائص الجدار الخلوي للخلية البكتيرية، ومدى تلونها بصبغة البنفسجية.

أوّل خطوة في التقسيم هي صبغ البكتيريا بصبغة البنفسجية، ومن ثم يضاف اليود إلى الشريحة الذي بدوره يثبت الصبغة على البكتيريا، وبعد ذلك تغسل الشريحة بالكحول. بعد الغسيل هناك نوعين من البكتيريا.

أ ـ إيجابية الجرام Gram-Positive (G+)

هي تلك الأنواع من البكتيريا التي تحافظ على اللون البنفسجي عند معالجتها

بالطريقة السابقة، أي أنها تبقى متلونة باللون البنفسجي بعد غسلها بالكحول.

من الأمثلة على G + ve هي Streptococcus, Diplococcus, Micrococcus

Mycobacterium, Corynebacterium, Clostridium, Bacillus, Staphylococcus

تركيب البكتيريا G + ve

١ ـ جدار خلوي سميك (١٥ ـ ٨٠) نيموغرام.
٢ ـ يتكون الجدار الخلوي من سلسلة من السكريات البروتينية Peptidoglycans
٣ ـ لا يوجد غشاء خارجي يغلف الجدار.
٤ ـ لا يحتفظ بأي أنزيمات معينة.

ب ـ سالبة الجرام Gram Negative (G - ve)

هي تلك الأنواع من البكتيريا التي عند معالجتها بالصبغة الموصوفة سابقاً وغسلها بالكحول لا تحتفظ باللون البنفسجي ولا تتلون. ومن الأمثلة عليها:

Salmanella, Eschcrichia, Neisseria, Proteus

Bordetella, Pasteurella, Pseudomonas, Shigella

تركيب البكتيريا G - ve

١ ـ جدار خلوي رقيق يبلغ ١ نيموغرام.
٢ ـ يتكون من سلسلة من السكريات البروتينية Peptidoglycans
٣ ـ وجود غشاء مغلف للجدار الخلوي يتكون من طبقتين.
٤ ـ يحتفظ بعدد من الأنزيمات مثل Pencillinase

كيف تتكون المناعة؟ How Resistance Develops ?

١ ـ إحداث تغيير في المضاد الحيوي: هناك نوع ما من أنواع البكتيريا ينتج أكثر من ٢٠ أنزيم يسبب تميه حلقة بيتالاكتام في جزيء البنسلين، وبالتالي تسبب

عدم فاعلية جزيء البنسلين. تسمى هذه الأنزيمات• بيتا لاكتميز Betalactamase . وكذلك فإن الأمينوجلايكوسيدات Aminoglycosides تخرب بواسطة تحويل مجموعة الهيدروكسيل الموجودة في تركيبها الجزيئي إلى مجموعة الفسفورية.

٢ ـ إحداث تغيير في الخلية البكتيرية المعنية: في بعض الأحيان تكون البكتيريا أكثر ذكاءً من المضاد الحيوي، حيث تحدث تغيير أو تطوير في تركيبها الداخلي، أي الكروموزومات فتجعلها غير هدف للمضاد الحيوي. وتتكاثر في هذه الصفة الوراثية المكتسبة المقاومة للمضاد الحيوي.

٣ ـ إغلاق طرق انتقال المضاد الحيوي: المناعة المكونة نتيجة Tetracycline تكون في أن البكتيريا الحساسة ضده تفرز غشاءً جديداً من البروتينات، ويوجد على هذا الغشاء مستقبلات مشابهة لمستقبلات التراسيكلين الأصلية.

٤ ـ القفز عن مرحلة الحساسية ضد المضاد: يعمل Trimethoprim على إفراز انزيم يسمى Dihydroreductase ، وتلك هي الخطوة الأولى في عمل الدواء السابق يليها خطوات أخرى يكون نهايتها قتل البكتيريا، ولكن في بعض الأحيان تتكون أنواع من البكتيريا التي تقاوم أنظيم Dihydroreductase ، أي بإمكانها أن تعيش كاملة حتى إذا تعرضت لذلك الأنظيم، وبالتالي تتعالى على جراح الأنظيم وتعيش حياتها.

٥ ـ انتقال المناعة عن طريق الوراثة: في بعض الأحيان تنتقل المناعة من جيل إلى آخر بواسطة الكروموزمات، أو من صنف إلى آخر. فمثلاً تكون انتقال المناعة المكتسبة ضد مضاد حيوي معين عن إحدى الطرق التالية:

أ ـ عن طريق الكروموزمات.

ب ـ عن طريق البلازميد ـ هو عبارة عن DNA دائري وملتف على بعضه خارج الكروموزمات.

ج ـ عن طريق الجينات القافزة (Transposons) : وهي عبارة عن مقاطع من حمض DNA تستطيع أن تنتقل من جزيء DNA وآخر.

التصنيف العام لمضادات الجراثيم

من الممكن تصنيف الأدوية المضادة للجراثيم بأكثر من طريقة نورد منها أهم طريقتين:

١ ـ حسب آلية الفعل Mechanism of action

أ ـ أدوية تتدخل في تكوين الجدار الخلوي Cell wall Synthesis : مثل البنسلينات، السيفالوسبورينات، باكثيراسين، فانكومايسين، وسيكلوسيرين.

Pencillins, Cephalosporins, Bacteracin, Vancomycine, Cycloserine

ب ـ أدوية تخرب الغشاء السيتوبلازمي Damage to Cytoplasmic Membrance :

مثل بولي ميكسين Polymyxine ، كولستين Colistin .

ج ـ أدوية تثبط من تكوين بروتينات الخلية وتفسد عمل الرايبوسومات

Intibition of Protein Synthesis and Impairment of the Function of Ribosoms : مثل

الأمينوجلايكوسيدات Aminoglycosides ، التتراسايكلينات Tetracyclines ، كلورامفينيكول Chloramphenicol ، لنكومايسين Lincomycine

د ـ أدوية تتدخل في الصفة الوراثية على الرايبوسومات:

Interfering with the Transcription of Genetic Information on the Ribosoms : مثل

ريفامبسين Rifampicine

هـ ـ أدوية ضد حاصل التطور الاستقلابي Antimetabolitic action : مثل السلفونوميدات Sulfonamides ، ب أ س PAS ، آي إن اتش INH ، إيثامبيتول Ethambutol ، ترايميثوبريم Trimethoprim

٢ ـ حسب مدى التأثير **Spectrum of action**

أ ـ فعالة ضد G + ve بشكل رئيسي **Mainly effective against G + ve** :

مثل : البنسلينات Pencillines,

Bacteracin, Fucidine, Novobiocine, Vaucomycine, Lincomycine, Erythromycine (استعمال خارجي).

ب ـ فعالة ضد G - ve بشكل رئيسي **Mainly effective against G - ve** : مثل

Cycloserin, Polymyxin B, Colistin, Gentamycine, Kanamycine, Streptomycine ، Paromomycins (مطهر للأمعاء).

ج ـ فعالة فعالة ضد **Against both G + ve, G - ve** : مثل Framycetine, Tyrothricine, Rifampicine, Cephalosporins, Carbenicilline, Amoxicillin, Ampicillin

د ـ فعالة ضد موجبة وسالبة الجرام والرريكتيسيات والحراشف البرعمية

Against G + ve, G - ve, Rickttessia and Chlamydia

مثل Chloramphenicol, Tetracyclines

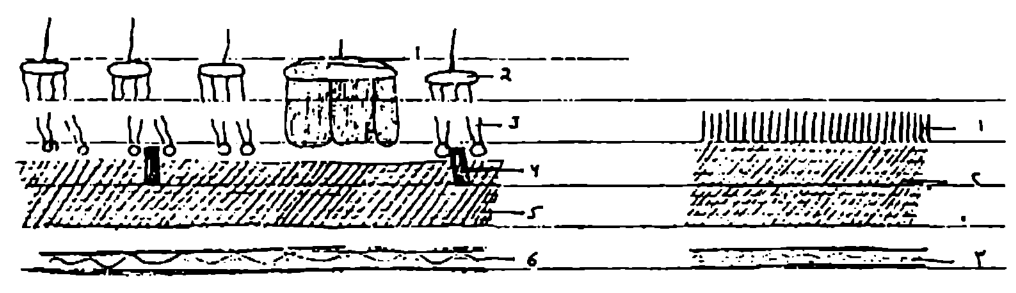
هـ ـ فعالة ضد جرثومة السل **Against fast bacilli (M. Tuberculosis)** : مثل

Rifampicine, Kanamycine, Capreomycine, Viomycine, Cycloserine, Streptomycine

و ـ فعالة ضد الأوليات الحيوانية **Against Protozoa** : مثل Fumagilline, Tetracyclines, Paromomycine

ز ـ فعالة ضد الفطريات **Against Fungi** : مثل Sarmycine, Pimaricine, Hamycine, Griseofulvine, Amphokrecine, Nystatine

ح ـ ضد الأورام الخبيثة **Antimalignant Antibiotics** : مثل Azaserine, Metomycine, Actinomycine



مقطع من الغلاف الخارجي للخلية البكتيرية	مقطع من الغلاف الخارجي للخلية البكتيرية
١ - Techoic acid	1 - Trimers of porin protein
٢ - Peptidogly can	2 - Lipo polysaccharide
٣ - Cytoplasmic membrane	3 - Phospholipid
	4 - Lipoprotein
	5 - Peptidoglycan
	6 - Cytoplasmic membrane

استخدام المضادات الحيوية

ملاحظة: يفضل استخدام نوع واحد من المضادات الحيوية غالباً شريطة أن:

١ ـ يُعطى بالجرعة المثلى Dose

٢ ـ وبتردد مرات إعطائه Frequancy

٣ ـ وللمدة الزمنية الكاملة Time course

*** لماذا يُفضل استخدام نوع واحد؟**

١ ـ حتى لا يحدث تطور للمقاومة في كل الأنواع.

٢ ـ تقليل الآثار الجانبية التي قد تنجم على المريض عند استخدام أكثر من نوع، والسمية التي قد تظهر على المريض.

٣ ـ لتقليل الكلفة.

٤ ـ للتأكد من رد فعل الإنسان ضد هذا المضاد.

*** متى نلجأ لاستخدام أكثر من نوع للمضاد الحيوي؟**

١ ـ لتقليل الآثار الجانبية لبعض المضادات الحيوية كما في حالة Aminoglycosides

٢ ـ لتقليل الجرعة المستخدمة كما في حالة مركبات السلفا، لأنها بجرع كبيرة ترسب في المجاري البولية على شكل بلورات Crystal urea

٣ ـ في حالات الإنتانات الشديدة التي تهدد حياة المريض كما في حالات إنتانات السحايا.

٤ ـ لتقليل تطور المقاومة اتجاه المضادات الحيوية كما في حالة علاج السل يتأخر تطور المقاومة.

أولاً ـ السلفوناميدات Sulfonamides

SULFONAMIDES

التعريف What Are Solfonamides ?

يطلق اسم السلفوناميدات على المركبات العضوية مضادة للجراثيم التي تحمل في صبغتها الكيميائية مجموعة والسلفوناميد (SO2NH2) . ويجب أن لا ننسى أن هذه المجمـوعـة موجودة أيضاً في بعض الأدوية التي ليس لها أي أثر ضد الجراثيم مثل Tolbutamide خافض لسكر الدم، Furosemide, Acetazolamide, Chlorthiazide مدرات البول، وكذلك في دواء لمعالجة التشنجات مثل Sulthiam .

الخواص الفيزيائية والكيميائية:

السلفـوناميدات موجودة على شكل مسحوق بلوري أبيض، حامضي قليلاً، وغير ذائبة في الماء تقريباً.

(4)
NH2

SO2NH2
(1)

N1 ← ذرة نيتروجين تابعة لمجموعة السلفوناميد ←
N4 ← ذرة النيتروجين تابعة (Paraamino) مجموعة ←

تعتمد فعالية السلفوناميدات ضد الجراثيم على:

أ ـ وجـود مجموعة الأمين حرة أو شبه حرة في مكان مقابل لمجموعة SO_2NH_2 ، لذلـك أي مركب يحتـوي على هذه المجموعة في نفس المكان أو مجموعة أخرى تحل محل ذرة أو ذرتين هيدروجين في مجموعة NH_2 ، يتوقع له أن يكون ذا فاعلية ضد الجراثيم.

ب ـ رابطة مباشرة بين ذرة الكبريت من جهة، وبين مجموعة الأمين NH_2 ، وأيضاً حلقة بنزين من جهة ثانية.

التصنيف Classification

يمكن لنـا أن نصنف السلفوناميدات حسب استعمالها العلاجي وحسب مدة مفعولها إلى التالي:

١ ـ السلفوناميدات التي تستعمل لعلاج العدوى الجهازية:

وهذه غالباً ما تعطى فموياً، واعتماداً على مدة مفعول هذه الأدوية من الممكن تقسيمها إلى:

أ ـ سلفوناميدات سريعة المفعول (٤ ـ ١ ساعة) Short acting solfonamides

أهم أفراد هذه المجموعة هي: Sulfamethiazole, Sulfasomidine, (Sulfisoxazole), Sulfafurazole, Sulfacetamide, Sulfamerazine, (Sulfamethazine), Sulfadimidine, Sulfadizine, Sulfanilamide

تمتص هذه المـركبـات بسـرعـة من الأمعاء، وحوالي ٧٠ـ٩٠٪ من الجرعة المأخوذة تمتص من الجهاز الهضمي وتصل إلى الدم.

ترتبط السـلفـونـاميدات سريعـة المفعول مع بروتين الدم بدرجة أقل من بقية السلفوناميدات. وبشكل عام ٥٠٪ من الجرعة الفموية ترتبط مع بروتين الدم.

ب ـ سلفـونـاميـدات متـوسـطة المفعـول (١٢ ساعـة Intermediate acting sulfonamides

مثل : Sulphaphenazine, Sulfasymazine, Sulfamethoxazole

ج ـ سلفوناميدات طويلة المفعول (٢٤ ساعة) Long acting sulfanamides

مثل : Sulformethoxine, Sulphadimethoxine, Sulphamethoxypyridazine

د ـ سلفوناميدات ضعيفة الامتصاص مثل : Sulfaguanidine المستعمل في علاج الزحار.

٢ ـ سلفوناميدات تستعمل لعلاج التهاب موضعي:

أ ـ في الأمعاء مثل : Salicylazosulfapyridine, Phthalylsolfathiazole, Succinylsulfathiazole, Sulfaguanidine

ب ـ على الجلد والأغشية المخاطية (قد تؤدي إلى تحسس) مثل: Sulfacetamide ٣٠٪ ـ ١٠٪.

*** فعالية مركبات السلفا:**

Broadspectrum تعني أن هذا الدواء فعّال ضد العديد من الكائنات الدقيقة، وبشكل رئيسي ضد:

١ ـ المكورات العنقودية Staphylo cocci

وهي موجبة الغرام ويسبب التهابات في الجلد وبثور على الجلد، وتسبب تسممات غذائية.

٢ ـ المكورات السبحية Strepto cocci

وهي موجبة الغرام وتسبب إنتانات في الجهاز التنفسي العلوي (الحلق واللوزتين)، وفي الجهاز البولي.

٣ ـ المكورات السحائية Meningo cocci

وهي سالبة الغرام وتسبب التهاب السحايا.

٤ ـ المكورات البونية (البنية) Gono cocci

وهي سالبة الغرام وتسبب مرض السيلان.

٥ ـ المكورات الرئوية Pneumococci

وهي سالبة الغرام وتسبب التهابات رئوية.

٦ ـ الشرشريات E coli

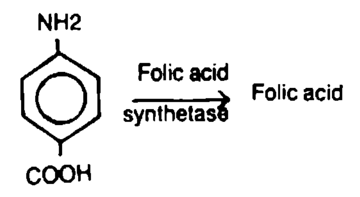
وهي من العصبونات سالبة الغرام وتسبب التهاباً في القولون، والتهابات في المجاري البولية.

٧ ـ الشيجيلا Shigella

وهي من العصيات سالبة الغرام وتسبب الزحار المعوي «الديزنطاريا».

آلية الفعل Mechanism of Action

من المعروف أن فوليك اسيد Folic acid من ضروريات حياة وتكاثر الخلية البكتيرية، ومن المعروف أيضاً أن الخلية البكتيرية تستطيع أن تنتج Folic acid اللازم لها من خلال عمليات استقلابية تتم داخل الخلية البكتيرية، حيث: تحول البكتيريا المركب PABA إلى فوليك اسيد بمساعدة انظيم يسمى Folic acid synthetase حسب المعادلة التالية:



ونظراً للشبه الكبير بين السلفوناميدات وبين PABA من حيث التركيب الجزيئي، فإنها تثبط من انظيم Folic acid synthetase ، وبالتالي تمنع تكوين فوليك اسيد، وهذا يؤدي إلى نقص الفوليك اسيد مما يسبب أضراراً بالغة للخلية البكتيرية. وهذه بعض الملاحظات التي تؤيد هذه النظرية عن عمل السلفوناميدات:

١ ـ مفعول السلفوناميدات يقتصر على أنواع البكتيريا التي تنتج حامض الفوليك بنفسها.

٢ ـ الأدوية مثل: Procainamide, Amethocaine, Procaine التي تسبب توفير PABA في الجسم تضاد عمل السلفوناميدات.

٣ ـ تأثير السلفوناميدات المانع لنمو البكتيريا يمكن أن يقل عند إضافة PABA

٤ ـ البكتيريا التي تكتسب مناعة ضد السلفوناميدات غالباً ما يكون فيها سرعة إنتاج PABA

المناعة ضد السلفوناميدات Sulfanamide Resistance

تكتسب البكتيريا المناعة بإحدى الطريقتين:

أ ـ بعض أنواع البكتيريا تفرز انظيم Folic acid synthetase قليل التأثير على السلفوناميدات.

ب ـ بعض أنواع البكتيريا الأخرى تنتج (Para Amino Benzoic Acid) PABA بكميات كبيرة.

الامتصاص Absorption

السلفوناميدات التي تستعمل لمعالجة العدوى الجهازيةتمتص بسرعة من الجهاز الهضمي وحوالي ٧٠ ـ ٩٠٪ من الجرعة الفموية تصل إلى الدم. الجزء المسئول عن الامتصاص هي الأمعاء، بينما تمتص السلفوناميدات التي تستعمل لعلاج التهاب موضعي في الأمعاء بصعوبة من الأمعاء.

الارتباط مع بروتينات الدم:

ترتبط السلفوناميدات مع Albumine بدرجات متفاوتة. وغالباً نسبة الارتباط تكون ٥٠٪. وتكمن أهمية ارتباط السلفوناميدات مع بروتينات الدم بأنها تطول من مفعولها حيث تمنعها من الاطراح.

ومن هنا تجدر الإشارة أن السلفوناميدات سريعة المفعول ترتبط ببروتينات الدم بضعف، بينما ترتبط السلفوناميدات متوسطة المفعول مع بروتينات الدم بروابط أقوى من الأولى، في حين ترتبط بطيئة المفعول بروابط قوية وشديدة مع بروتينات الدم.

التوزيع Distribution

يتوزع الجزء من السلفوناميدات غير المرتبط مع بروتين الدم بشكل منتظم إلى جميع السوائل بين الأنسجة، بما في ذلك Cerebro Spinal Fluid (CSF)، ونظراً لكون Sulfadiazine أقل ارتباطاً مع بروتينات الدم، فإنه يصل إلى السائل المخي الشوكي أسرع وبتركيز أكثر من Sulfadimidine، وبالتالي فإنه أكثر ملائمة لعلاج حالات التهاب السحايا. وكذلك أيضاً فإن السلفوناميدات تستطيع أن تمر عبر غشاء المشيمة، وبالتالي من الممكن أن تصر إلى الجنين، وكذلك أيضاً إلى الحليب.

بعد الجرعة الفموية من السلفوناميدات سريعة المفعول بـ ٢ ـ ٤ ساعات يظهر في الدم أعلى تركيز من السلفوناميدات، يبلغ التركيز الفعال من ٦ ـ ١٢ ملغم/ ١٠٠ مل من الدم.

الاستقلاب Biotransformation

تستقلب السلفوناميدات بواسطة الأستله Acetylaion بوضع ذرة الهيدروجين التابعة لمجموعة الأمين NH2، وبذلك تفقد السلوفناميدات مفعولها المضاد للجراثيم، ويكون الشكل المؤستل من السلفوناميدات له الخواص التالية:

أ ـ ليس له أي مفعول مضاد للجراثيم.
ب ـ يتمتع بآثار سمية.

ج ـ قليلة الذوبان في البول الحامضي، ولذلك من الممكن أن يسبب وجود بلورات غير ذائبة في البول مما يؤدي إلى تخريش المجاري البولية.

الاطراح Excretion

يطرح الشكل الحر من السلفوناميدات والشكل المؤستل عن طريق الكلية ويخرج عن طريق البول غالباً بواسطة الترشح الكبيبي.

الآثار الجانبية Adverse Reactions

١ ـ عدم التحمل Intolerance

تظهر عادة بعد أسبوع من استعمال الدواء، ولكنها من الممكن أن تظهر في أي وقت من أيام استعمال الدواء، وتكون الأعراض على شكل حمى، طفح جلدي، تختفي الحرارة هذه بعد ٧٢ ساعة من وقف استعمال الدواء.

٢ ـ تسمم الجهاز البولي Urinary Tract Poisoning

بوجود بول حامضي، فإن الشكل المؤستل من السلفوناميدات يترسب ويتسبب في تهيج وإثارة في المجاري البولية، وربما انسدادها، وكذلك قد تظهر البلورات في البول، وربما أيضاً يظهر الألبومين Albuminurea, Crystallunrea، وكذلك قد يظهر الدم في البول Haematumia

٣ ـ تكوين الدم:

أ ـ ندرة خلايا الدم المحببة Agranulocytasis

ب ـ نقص الصفيحات الدموية Thrombocytopenia

ج ـ فقر الدم اللاتكوني A plastic anemia

د ـ مثل بعض الأدوية الأخرى فإن للسلفوناميدات القدرة على أكسدة الهموجلوبين إلى ميثموجلوبين، وبالتالي فإنها تسبب نزيف دموي داخلي

عنـد المـرضى الـذين عنـدهم نقص في الأنـظيم Glucose -6- Phosphate Dehydrogenase G6PD

دواعي الاستعمال Indications

١ ـ الديزنطاريا الحادة Acute bacillary Dysentry

٢ ـ التهابات المجاري البولية Urinary tract infections

٣ ـ التهاب السحايا Meningococcal meningitis

مزيج من سلفانوميد وترايميثوبريم

```
                    PABA
Sulfonamides --->    |   Folic acid synthetase
                     v
                    Folic acid
Trimethoprim --->    |   Folinilic Dihydropeructase Precursors
                     v
                    Folinic acid  ----------------->  |
                                                      v
                                          Nucleotides (DNA, RNA)
```

عنـد استعمـال مزيج من دواء من مجموعة السلفوناميدات مع ثرايميثوبريم، يؤدي إلى تشـارك تقوية، حيث أن كل منهما يعمل على مرحلة من مراحل تكون الأحمـاض الأمينية، وكـذلـك يعمـلان على مرحلتين متتاليتين من مراحل تكوين الأحماض الأمينية، ويكون نتيجة هذا المزيج ما يلي:

١ ـ تشارك تقوية.

٢ ـ قتل وإبادة البكتيريا Bactericidal بينما يعمل كل منهما على حدة كمانع لنمو البكتيريا.

٣ ـ تقلل من ظهور المناعة لدى البكتيريا.

ثانياً ـ البنسلينات Pencillins

مقدمة Introduction

البنسيلين من أهم المضـادات الحيوية، ومن أقـدم المضادات الحيوية التي اكتشفت. وكما هو معروف، فإنّ البنسيلين يستخرج من طحلب يسمى Penicillium Notatum ، ومن ثم تم استخراجه من Penicillium Chrysogenium حيث أن الأخير يعطي محصولاً أكبر من الأول.

التركيب الكيميائي Chemical Structure

يتكون جزيء البنسيلين من:

أ ـ النواة: تتكون نواة جزيء البنسيلين من:

١ ـ حلقة ثيازوليدين Thiazolidin ring

٢ ـ بيتا لاكتام حلقة مربوطة مع حلقة ثيازوليدين.

ويصبح

R. CH2CO (R2) — NH.HC — CH — S — C(CH3)(CH3) — CHCOO Na (R1); O=C — N

تكـون هذه النـواة الأساس لكل البنسلينات، ويكون الاختلاف في السلسلة الجـانبية المـوجـودة داخـل المستـطيل أعـلاه. تسمى النـواة بالاسم التـالي:

6-Amino-Penicillanic Acid (6APA)

ب ـ السلسلة الجانبية:

تتنـوع البنسلينات الشبه تصنيعية والتصنيعية باختلاف السلسلة الجانبية. من الممكن إضافة مجموعات كيميائية في موضع R1 ، وكذلك R2 . كل من النواة والسلسلة الجـانبية مهمتان لكي يعطي البنسيلين تأثيره المضاد للجراثيم، أي أن وجود النواة والسلسلة بشكل سليم هو الذي يحدد فعالية البنسيلين ضد الجراثيم.

ولكن السلسلة الجانبية بجانب كونها مهمة لفعالية البنسيلين ضد الجراثيم، فإنها أيضاً تحدد ثبات الدواء ضد التخريب بواسطة حوامض المعدة، وضد التخريب بواسطة أنظيم Betalactamases (Pencillinase)

الصفات المشتركة بين البنسلينات:

١ ـ كلها تشترك في احتوائها على حلقة Thiazolidine
٢ ـ كلها تشترك في احتوائها على حلقة Betalactam
٣ ـ R هي مكان تكوين الأملاح، وبالتالي زيادة الذائبية والامتصاص
٤ ـ R : هي تغير المجموعات الوظيفية
٥ ـ الأمينـات والأحماض والقواعد المخففة وأنظيم Penicillinase تحطم البنسيلين إلى مركب غير فعال.

ملاحظات:

١ ـ يجب فحص التحسس للبنسيلين بعد كل Course من أخذه.
٢ ـ بعض مركبات البنسيلين لها سمية مختلفة مثل: Methicillin وهو أحد مشتقات

البنسيلين، وتم سحبه من الأسواق لأنه يسبب تثبيط في نخاع العظم انخفاض في نسبة كريات الدم الحمراء والبيضاء.

٣ ـ يسبب Ampicillin بجرعة كبيرة إلى طفح جلدي وإسهال.

٤ ـ لا يوجد مراهم من البنسيلين وذلك لأن البكتيريا تعيش طبيعياً على الجلد، وتفرز أنظيم Penicillinase وبالتالي تقوم بتخريب البنسيلين عن طريق كسر الروابط، والبنسيلين يؤدي إلى التحسس على الجلد والأغشية المخاطية، وكذلك ثباتية البنسيلين ضعيفة.

* **الحركة الدوائية للبنسلينات تعتمد على كل مركب على حدة لاختلاف المجموعات الوظيفية:**

٥ ـ Procaine penicillin إذا حقن بطريقة الخطأ في الوريد يؤدي إلى تشنجات دماغية وإلى جلطة رئوية، وعادة يُعطى في العضل I.M

٦ ـ إذا أُخذ البنسيلين في الفم (مص، أو مضغ) يؤدي إلى تقرحات والتهاب في اللسان، ويميل لون اللسان إلى اللون البني، لذلك لا يوجد منه حبوب مص وحبوب مضغ.

٧ ـ Cross Resistance مقاومة متقاطعة، وتعني أن هناك مقاومة متقاطعة بين مشتقات البنسيلين كافة «أي أن البكتيريا إذا أصبحت مقاومة لأحد مشتقات البنسيلين فإنها لا تستجيب لباقي الأنواع، وذلك لأنها تشترك جميعها في نفس النواة»

٨ ـ كما وأن البنزيل بنسلين إذا لم يستجب المريض له، فإنه لن يستجيب لـ Amoxycilline

٩ ـ يجب عدم حل البنسيلين بمحلول الدكستروز المتعادل لأنه حامضي، يؤدي إلى تحطيمه ويفقده فعاليته.

١٠ ـ لا يحضر على شكل محلول لأن ذلك يقلل من ثباته.

بنزيل بنسيلين Benzyl Penicillin

التأثير الدوائي Pharmacological actions

يعتبر بنزيل بنسيلين من أقوى مركبات البنسيلين حيث أنه يمكن أن يوقف نمو البكتيريا بتركيز قليل جداً قد يصل إلى $\frac{١}{٥٠٥٠٠,٠٠٠}$. يعتبر البنسيلين فعال ضد البكتيريا الأسطوانية سواء كانت سالبة أو موجبة الجرام ، وكذلك ضد بعض البكتيريا العضوية موجبة الجرام. بينما البكتيريا العصوية سالبة الجرام تقاوم البنسيلين.

آلية الفعل Mechanism of action

البنسيلين يعتبر مبيد للجراثيم ، وفعال جداً ضد الميكروبات والجراثيم التي تتكاثر بسرعة. يتحد البنسيلين مع مستقبلات خاصة له موجودة في انظيمات من مكونات طبقة Piptidogly can المكونة لجدار الخلية ، تسمى هذه المستقبلات بـ بروتينات رابطة للبنسيلين (PBPs) Pencillin-Binding Proteins .

تكون نتيجة اتحاد البنسيلين مع مستقبلاته تثبيط تكاثرالبكتيريا ، ومن ثم تحللها وإبادتها.

يكون تكون جدار الخلية أثناء مرحلة تكاثر البكتيريا ، ولذلك يكون فعالاً جداً ضد البكتيريا التي تتكاثر بسرعة وأثناء مرحلة تكاثرها.

الامتصاص Absorption

بعد أخذ البنزيل بنسيلين فموياً ، فإن حامض المعدة يخربه ويجعله غير فعال نوعاً ما. وبقية الجرعة تمتص من الاثني عشر ، حيث أن قسماً آخر من الجرعة تخرب أيضاً بواسطة البكتيريا النافعة الموجودة في الأمعاء.

كذلك يؤخر الطعام الموجود في المعدة من امتصاص البنزيل بنسيلين حيث أنه يكون مركب معقد التركيب مع الطعام، وهذا المركب غير قابل للامتصاص. ولذلك يجب أن يعطى من ٢ إلى ٣ ساعات قبل أو بعد الأكل.

إذا أعطي بنزيل بنسيلين حقناً عضلياً، أو تحت الأدمه، فإنه يمتص بسرعة هائلة، ويصل أعلى تركيز بالدم بعد ١٥ ـ ٣٠ دقيقة، ويختفي الدواء من الدم بعد ٤ ـ ٦ ساعات، مما يتطلب إعطاءه كل ٤ ـ ٦ ساعات.

التوزيع Distribution

يتوزع البنزيل بنسيلين في الجسم بشكل واسع، يظهر تركيز كبير في الكلية، وكذلك في بلازما الدم. يستطيع البنسيلين أن يحترق غشاء المشيمة.

الارتباط مع بروتين الدم:

تقريباً حوالي ٦٠٪ من كمية البنسيلين التي تصل إلى الدم ترتبط مع بروتينات الدم وخاصة مع البومين Albumine

الاستقلاب Metabolism

تقريباً ٣٠٪ من الدواء يستقلب بواسطة الجسم، والكبد، كميات قليلة تظهر في العصارة الصفراء والحليب واللعاب.

الاطراح:

يطرح عن طريق البـول عن طريق الإفـراز الأنبـوبي الفعـال (Active Tubular Excretion) ٥٠٪ من الجرعة تطرح في أول ساعة من تناولها، وكذلك يطرح بصورة قليلة عن طريق الصفراء، الحليب واللعاب. وأحياناً كثيرة يعطى مع البنزيل بنسيلين الدواء Probenecid الذي يتنافس من البنسيلين بالإخراج مما يطيل مفعول البنسـيلين.

الجرعة: من ٢٠٠,٠٠٠ - ٤٠٠,٠٠٠ وحدة كل ٦ ساعات.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ - عدم التحمل Intolerance وهي المشكلة الكبيرة مع البنسيلين، حيث من الممكن أن تظهر على شكل حساسيه مفرطة بنسبة $\frac{١}{١٠٠٠}$

٢ - العدوى المركبة: قد يسبب البنسيلين قتل بعض أنواع البكتيريا النافعة الموجودة في الأمعاء، مما يسهل إصابة الأمعاء بهجمات بكتيرية ضارة مما يسبب عدوى جديدة مركبة وصعبة العلاج.

٣ - زيادة البوتاسيوم في الدم (Hyperkalemia).

دواعي الاستعمال Indications

١ - العدوى التي تسببها البكتيريا التالية: Meningo cocci, Staphylo cocci, Streptococci, Pneumococci

٢ - العدوى الجنسية Veveral disease العدوى في الجهاز التناسلي.

٣ - التهاب الفطر الشعاعي Actinomycosis

٤ - الجمرة (الذبال).

٥ - الدفتيريا.

٦ - للوقاية من الحمى الروماتيزمية، السفلس.

البنسلينات طويلة المفعول Repository Penicillins

إن سرعة اطراح البنزيل بنسيلين من الجسم عن طريق البول يتطلب منا إعطاءه عن طريق الحقن كل ٤ - ٦ ساعات، وهذا طبعاً عملياً غير ملائم للمريض.

ومن هنا جاءت البنسلينات طويلة المفعول لتغطي هذه العقبة. مثل هذه المركبات هي قليلة الذوبان أو بطيئة الذوبان، وبالتالي تطلق بنزيل بنسيلين ببطء،

وهكـذا، فإنـه تنتج تركيز قليل، ولكن لمدة أطول من البنزيل بنسيلين في الدم. وكذلك هذه المركبات غير مناسبة لعلاج حالات الالتهاب الحادة التي تحتاج إلى تركيز عال من الدواء وبصورة سريعة في الدم.

أهم البنسلينات طويلة المفعول هي:

١ ـ بروكين بنزيل بنسيلين (حقنة) Procaine Benzyl penicillin Injection

هذه الحقنة موجودة على شكل بودرة للتعليق في ماء للحقن، الجرعة تتراوح من ٥٠,٠٠٠ ـ ١٠٠,٠٠٠ وحدة يومياً في العضل. أعلى تركيز يصل في الدم بعد ٣ ساعات من الحقن، يبقى الدواء في الجسم من ٨ ـ ١٢ ساعة، وفي بعض الأحيان ٢٤ ساعة.

٢ ـ حقنة بنزيل بنسيلين المقوى Fortified Benzyl penicillin Injection

تحتـوي هذه الحقنة على مزيج من بروكين بنسيلين، وبنزيل بنسيلين بنسبة ٣٠٠,٠٠٠ إلى ١٠٠,٠٠٠ وحده لكل مل. مثل هذه المستحضرات تنتج تركيز عالٍ من الدواء وسريع. ويبقى في الدم تركيز فعال لمدة ١٢ ـ ٢٤ ساعة.

٣ ـ حقنة بروكين بنسيلين في الزيوت مع ٢٪ منوسيترات

Procaine Penicillin in Oil with 2% Aluminium Monosterate (PAM)

في هذه التركيبة يبقى البنسيلين في الدم مدة ٧٢ ساعة.

٤ ـ بنزاثين بنسيلين Benzathine Penicillin (Penidure)

إن هذا التـركيب هو ملح Dibenzylethylenediamine Salt ، يتمتع هذا المركب بقابلية للذوبان قليلة جداً، يعطى في العضل بجرعة ٣٠٠,٠٠٠ إلى ٦٠٠,٠٠٠ وحدة، وبعد هذه الجرعة تظهر في الدم تركيز فعال قد يستمر إلى ١٠ أيام، وأحياناً ١٥ يوماً، وبجرعة ١,٢٠٠,٠٠٠ وحدة يستمر مفعولها لمدة ٣ ـ ٤ أسابيع.

البنسلينات شبه التصنيعية

SEMISYNTHETIC PENICILLINS

Semi - Synthetic Penicillins

إنّ من أهم عيوب بنزيل بنسيلين هي :

أ ـ يخرب بواسطة حامض Hcl في المعدة .
ب ـ مفعوله قصير، وقدرته على الوصول إلى السائل المخي الشوكي قليلة .
ج ـ فعاليته ضد البكتيريا موجبة الجرام بشكل أساسي .
د ـ صنف Staphylococci تكون مناعة سريعة ضده .
هـ ـ إمكانية ظهور الحساسية Anaphylaxis

لذلك بدأت المحاولات من قبل العلماء للتغلب على هذه العيوب. فمثلاً مشكلة قصر مفعول البنزيل بنسيلين قد حلت إلى حد كبير بصناعة البنسلينات طويلة المفعول.

ولقد لاحظ العلماء أيضاً أن الطحلب Penicillium Chrysogenium عندما ينتج البنسيلين، فإنه أوّل ما يبدأ في إنتاج النواة (6APA) قبل السلسلة الجانبية، واستطاع العلماء أن يوقفوا إنتاج السلسلة الجانبية، وأن يضيفوا مجموعات كيميائية بدلاً من السلسلة الجانبية، وبهذه الطريقة، استطاع العلماء الحصول على مجموعات كبيرة من البنسلينات، ولكن هذه البنسلينات جميعاً تستطيع أن تحدث الحساسية المشابهة في بنزيل بنسيلين. وهناك مجموعات كثيرة من البنسلينات شبه التصنيعية يمكن تقسيمها إلى التالي :

تصنيف البنسلينات شبه التصنيعية :

١ ـ مقاومة لعصارة المعدة (Acid Resistant)

مثل : (Penicillin V) Potassium Phenonymethyl pencillin

(Phenethicillin) Potassium Phenoxyethyl penicillin

٢ ـ مقـاومـة لخـمـيرة الـبـنـسـلـينـيز Pencillinase Resistant Penicillins

مثل : Quinacillin, Flucloxacillin, Nafcillin, Dicloxacillin, Cloxacillin, Oxacillin, Methicillin

٣ ـ واسعة المفعول Wide Spectrum Penicillins

مثل : Carficillin, Ticarcillin, Carbenicillin, Amoxycillin, Ampicillin

من هذه المجموعة (Amaxycillin, Ampicillin) بالإضافة إلى مفعولها الواسع، أي فعاليتها ضد البكتيريا موجبة وسالبة الجرام أيضاً هي مقاومة لعصارة المعدة (Acid Resistant) ، ويمكن أن تعطى فموياً.

أ ـ البنسلينات المقاومة لعصارة المعدة Acid Resistant Penicillins

١ ـ (Penicillin V) Potassium Phenoxymethyl Penicillin

لهـذا المـركب نفس التـأثير البكتيري لذات البنزيل بنسيلين، ولكنه لا يتأثر بحامض المعدة، وكذلك لا يقلل الأكل من امتصاصه. يصل تركيزه بالدم من ٤ ـ ٥ مرات أكثر من تركيز البنزيل بنسيلين إذا أعطي بنفس الجرعة حوالي ٧٠٪ من هذا الدواء يرتبط مع الدم، وكذلك ٢٥٪ منه يطرح من الجسم عن نفس طريق اطراح بنزيل بنسيلين.

١٢٥ ملغم من الدواء تساوي ٢٠٠,٠٠٠ وحدة عالمية.
الجرعة ٢٥٠ ـ ٥٠٠ ملغم كل ٤ ـ ٦ ساعات.

بالرغم من أن هذا الدواء له نفس التأثير البكتيري لذات البنزيل بنسيلين، إلاّ أن البنزيل بنسيلين أشد فتكاً وأكثر فاعلية منه. لذا يمكن أن يعطى للمرضى الذين تمت السيطرة على البكتيريا بواسطة البنزيل بنسيلين، وحين يحتاج المريض لعلاج لمدى طويل.

لا يوجد لهذا الدواء استعمال في حالات الالتهابات الحادة مثل التهاب السحايا مثلاً.

٢ ـ (Phenethicillin) Potassium Pheroxyethyl Penicillin

مشابه جداً للدواء السابق ولا فرق بين كل من تأثيرهما إذا أعطيا بنفس الجرعة .

ب ـ البنسلينات المقاومة لخميرة البنسيلنيز

Pencillinase Resistant Penicillins

١ ـ **(Celbinin, staphcillin) Methicillin :**

يستعمل هذا الدواء بشكل رئيسي ضد البكتيريا من نوع Staphyloccocci التي غالباً ما يكون عندها مناعة ضد البنزيل بنسيلين، لقدرة هذه البكتيريا على تصنيع خميرة Penicillinase التي تخرّب Benzyl Penicillin

مقارنة في البنزيل بنسيلين لها مجال أو مدى أقل من الفعالية، كذلك أقل فعالية من البنـزيل بنسيلين. ومن المفـارقـات لهـذا الدواء أنه يساعد على إفراز خميرة البنسيلنيز من قبل البكتيريا، لذلك يجب عدم استعماله إلاّ في الحالات الضرورية .

كذلك يجب الانتباه إلى أن Methicillin يخرب بواسطة حامض المعدة، ولذلك يجب أن يعطى حقناً في العضل أو الوريد .

بعد حقنه في العضل يظهر أعلى تركيز في الدم بعد ٣٠ ـ ٦٠ دقيقة من الحقن ويستمر في الجسم من ٣ ـ ٤ ساعات .

يستـطيع الدواء أن يتوزع إلى جميع أنحاء الجسم وسوائله، وله القدرة على اختـراق السـائـل المخي الشوكي (Carebrospinal Fluid) ، ولذلك يمكن أن يستغل لعلاج التهاب السحايا .

يطرح Methicillin بنفس السـرعـة والـطريقة للبنزيل البنسيلين، ولذلك يمكن إعطاء المريض معه Probenecid للتقليل من سرعة اطراحه .

تتراوح الجرعة من ١ ـ ٢ غم كل ٢ ـ ٦ ساعات حتى ١٨ غم يومياً له نفس أضرار البنزيل البنسيلين.

٢ ـ Cloxacillin (Orbenin)

هذا الدواء ٥ ـ ١٠ مرات أقوى من Methicillin ولكنه لا يزال أقل كفاءة من Benzyl Penicillin . وكذلك له قوة ضعف الدواء الذي سبقه في التصنيع، وهو Oxacillin . يؤثر الطعام على امتصاص Cloxacillin قليلاً، لذلك يجب أن يعطى من ٢ ـ ٣ ساعات قبل أو بعد الأكل.

يظهر أعلى تركيز في الدم بعد ١ ـ ٢ ساعة من الرجعة الفموية، ويستمر من ٤ ـ ٦ ساعات في الدم بتركيز فعال. يتوزع الدواء في جميع أنحاء الجسم حوالي ٩٠ ـ ٩٥٪ منه يرتبط مع بروتين الدم. ٣٠٪ من الجرعة يطرح من البول.

أهم ما يميز الدواء بأنه خالٍ من الآثار الجانبية إلّا الحساسية.
الجرعة البدائية من ٥٠٠ ـ ١٠٠٠ ملغم كل ساعات، أما الجرعة الواقية فهي ٢٥٠ ملغم كل ٦ ساعات.

يوجد هناك ما بين Cloxacillin و Methicillin ما يسمى بمناعة مشتركة، أي أنه إذا استطاعت البكتيريا أن تكون مناعة ضد Methicillin فإن هذه المناعة تمتد إلى Cloxacillin .

٣ ـ Dicloxacillin

هذا المركب من مشتقات Cloxacillin ، ووجد أن تركيز الدم من هدا الدواء أعلى مرتين أو أكثر من تركيز كلوكساسيلين في الدم، وذلك لأنه يرتبط مع الدم بروابط أقوى من Cloxacillin ، ولكن هذا الدواء لا يستطيع أن يخترق في غشاء

المشيمة والغشاء المخي الشوكي (Blood Brain Barrier) .
الجرعة من ٢٥٠ ـ ١٠٠٠ ملغم كل ٦ ساعات.

٤ ـ Flucloxacillin

هذا المـركب مشابه لمركب Cloxacillin ، إلاّ أنه يتميز بأنه يمتص أكثر من Cloxacillin

٥ ـ Quinacillin

هذا المركب مقاوم جداً لخمير البنسيلنيز ولا يرتبط مع بروتين الدم، إلاّ أنّه لا يمتص بسهولة من الجهاز الهضمي.

٦ ـ Nafcillin

لوحظ أن هذا الـدواء أكثـر فعـالية من Methicillin ، وأقـل فعالية من Benzyl Penicillin . فموياً امتصاصه غير منتظم وبطيء.

ج ـ بنسلينات واسعة المفعول Wide Spectrum Penicillinase

يمتد مفعولها ضد البكتيريا موجبة وسالبة الغرام.

١ ـ (Penbritin, Ampidar) Ampicillin

إن التأثير البكتيري لهذا الدواء مشابه لتأثير البنزيل بنسيلين، إلاّ أنّ الأمبسيلين له تأثير أوسع ضد البكتيريا سالبة الغرام من البنزيل بنسيلين.
أمبسيلبين يخرب بواسطة خميرة Penicillinase ، لذلك فهو غير فعال في حالات الالتهاب الناتج عن بكتيريا من فصيلة Staphylococus المنتجة لخمير Penicillinase
الأمبسيلين مقاوم لعصارة المعدة، وامتصاصه غير مكتمل من الجهاز الهضمي، والأكل لا يقلل من امتصاصه كثيراً من الجهاز الهضمي.

أعلى تركيز في الدم يظهر بعد ساعة من جرعة الأمبسيلين المحقونة حقناً في العضل، وبعد ساعتين من أخذه فموياً، ويبقى الدواء في البلازما بتركيز فعال من ٦ ـ ٨ ساعات، و ٢٠٪ منه يرتبط مع بروتين الدم.

الأعراض الجانبية مشابهة لتلك مع البنزيل بنسيلين.

الجرعة من ٢٥٠ ـ ٥٠٠ ملغم كل ٦ ساعات.

٢ ـ Talampicillin

من مشتقات الأمبسيلين، وتتحول في الجسم بواسطة التميه أو الإماهة إلى الأمبسيلين.

٣ ـ Pivampicillin

من مشتقات الأمبسيلين ويتحول في الجسم إلى الأمبسيلين بواسطة التميوه أو الإماهة.

٤ ـ Amoxycillin :(Ultramox, Amoxydar, Amoxil)

لهذا الدواء تأثير بكتيري مشابه لتأثير الأمبسيلين، إلاّ أنه يمتص أكثر من الأمبسيلين، وأعلى تركيز يظهر في الدم ضعف التركيز الناتج عن جرعة مساوية من الأمبسيلين. كذلك لا يتأثر كثيراً بالأكل، ويمكث في الدم أكثر في الأمبسيلين، ويعطى بجرعة ٢٥٠ ـ ٥٠٠ ملغم كل ٨ ساعات.

٥ ـ Carbenicillin :(Pyoben)

لهذا البنسيلين نفس المدى أو المجال لذات الأمبسيلين ضد البكتيريا، ولكن فعاليته أضعف من فعالية البنسيلين، إلاّ أن مميزاته عن الأمبسيلين بأنّه فعال ضد فصائل البكتيريا من نوع Proteus ، وكذلك من نوع Pseudomonas aeruginasa

يخرب هذا الدواء بواسطة حامض المعدة، ولذلك يجب أن يعطى حقناً.
جرعة هذا الدواء ١ ـ ٦ جم يومياً لعلاج التهابات المجاري البولية.

٦ ـ Ticarcillin

من مشتقات Carbenicillin ، ويلاحظ أن له فعالية ضعف فعالية الكاربنسيلين.

٧ ـ Carfecillin

المشتق حديثاً من Carbenicillin ، حيث أنه يمكن أن يعطى فموياً، وعند وصوله خلايا الجسم فإنه يتميه ليعطي Carbenicillin

٨ ـ Augmentin

(يحتوي على Amoxycillin + Calvulanic acid).
إن هذا الدواء يحتوي على مادتين أولاهما Amoxycillin وهو ما بحثناه سابقاً. أمّا مادة Calvulanic acid فهي ليس لهـا أي تأثير مضـاد للبكتيريا، إلاّ أنهـا تخرب الأنظيم Penicillinase الذي لو بقي صالحاً لأبطل مفعول الدواء.

ثالثاً ـ مضادات الجراثيم والماكروليدات Macrolide Antibiotics

هذه المضادات الحيوية هي :

Triacetyloleandomycine, Oleandomycin, Erythromycine

Lincomycin, (Rovamycin) Spiramycine

١ ـ (Erythromil, Erythrodor) Erythrcmycin

ينتج من التخمير في الطحلب Streptomyces Erythreus ، وتأثيره البكتيري يشابه مدى تأثير البنسيلين. واعتماداً على تركيزه يمكن أن يكون مانع لنمو البكتيريا أو قاتلاً لها.

فعال جداً ضد البكتيريا موجبة الغرام. وكذلك فعال ضد البكتيريا التي تنتج أنظيم Penicillinase

آلية العمل:

يمنـع أو يثبط من تكـوين بروتينـات الخاصة بالرايبوسومات لأنه يمنع تكوين الرابطة البتدية بين الأحماض الأمينية، ولحد الآن لا تعرف آلية ذلك بالتفصيل.

الامتصاص Absorption

يمتص من الأمعاء، ويتكسر إلى حد كبير بواسطة عصارة المعدة، ولذلك يجب أن يعطى على شكل حبوب مغلفة تغليف معوي. إن الايستر (Ester) من هذا الدواء أكثر مقاومة لعصارة المعدة (Ester erythromycine snecimate)

يصل أعلى تركيز في الدم بعد ٢ ـ ٤ ساعات من الجرعة الفموية، ويبقى لمدة ٦ ـ ٨ ساعات في الدم.

التوزيع Distribution

يتوزع الأريثرومايسين إلى سوائل الجسم المختلفة، قليل الاختراق للسائل المخي الشوكي، ولكنه يستطيع أن يصلها. وأيضاً له القدرة على اختراق غشاء المشيمة الاطراح حوالي ٥٪ يطرح عن طريق البول، والغالبية العظمى تطرح عن طريق العصارة الصفراوية.

الآثار الجانبية Adverse effects

الحساسية حيث أن نسبة حدوثها أقل بكثير من حساسية البنسيلين، ولذلك يعطى للمرضى الذين تتولد لديهم عدم احتمال البنسيلين.

١ ـ غثيان وقيء لوحظت مع جرعات أكثر من ١ جم يومياً.
٢ ـ مغص وألم في البطن.
٣ ـ تثبيط عمل الكبد، ويمكن أن يسبب التهاب في الغدة الصفراء ويرقان.

الجرعة: ٢٥٠ ـ ٥٠٠ ملغم كل ٦ ساعات.

٢ ـ (Rovamycin) Spiramycin

له تأثير مشابه لتأثير Erythromycin ، ولكن فعاليته أقل من فعالية Erythromycin . ولكنه يقال أنه يبقى في الجسم مدة أطول من اريثرومايسين، ويعطى بجرعة ١ جم ٣ مرات يومياً.

٣ ـ (Lincocin, Clindcin) Lincomycin

هذا المركب هو مانع لنمو البكتيريا، وله مدى مشابه لمدى البنسيلين والأريثرومايسين، وآلية فعله مشابهة لآلية فعل اريثرومايسين.

في حالة التهاب السحايا، يستطيع أن يخترق (Blood Brain Barrier) B.B.B ويصل إلى السائل المخي الشوكي، ولكن إذا ما أعطي لأشخاص لا يوجد عندهم التهاب سحايا لا يخترق B.B.B

يعطى بجرعة ٥٠٠ ملغم ٣ ـ ٤ مرات يومياً.

٤ ـ (Dalacin - C) Clindamycin

مشتق من Tincomycin ، وبالنسبة لتركيزه يمكن أن يكون إمّا مانعاً لنمو البكتيريا أو قاتلاً لها. ويعطى بجرعة من ١٥٠ ـ ٤٥٠ ملغم، يومياً على فترات مختلفة ومتساوية.

٥ ـ Vancomycin

٦ ـ Novobiocin

٧ ـ Fucidin

٨ ـ Baciiracin

رابعاً ـ السيفالوسبورينات Cephalosporins

التركيب الكيميائي Chemical Structure

R S R N O COOH

لقد حصل تطور كبير على السيفالاسبورينات، وأصبح يعتبر الجيل هو التعبير الذي يميز أفراد هذه المجموعة من بعضها البعض.

الإضافات أو بعض المجموعات قد تحل في المواضع ١، ٣، ٧. فمثلاً التغيير في موضع «٣» يؤثر على الفعل المضاد للجراثيم، وكذلك على فعالية الدواء ضد Staphylococci وضد Pseudomonas

أمّا التطوير الذي قد يحدث في موضع ٧ زيادة على مجموعة ميثوكسي (CH3) ، فإنه يزيد من ثبات المركب ضد انظيم Beta lactamase ، وأيضاً يقلل من فعالية المركب ضد البكتيريا موجبة الغرام.

خواص Cephalosperins

١ ـ قاتلة للبكتيريا Bactericidal واسعة المفعول.

٢ ـ تعمل بفعل تثبيط الجدار الخلوي.

٣ ـ مصدرها مضر Cephalosporium Acrominum

٤ ـ تحتوي على Beta lactam ring

تتكون المناعة لهذا المضاد الحيوي:

أ ـ تصنيع انظيم Beta Lactemase
ب ـ تغير نفاذية جدار الخلية بالنسبة للمضاد الحيوي.
ج ـ تغير أماكن ارتباط المضاد الحيوي.

*** تصنيف السيفالوسبورينات إلى أجيال:**

١ ـ الجيل الأول First generation

من الأمثلة عليه:

a) Cephalothin b) Cephazolin c) Cephaloridine

الخصائص العامة لهذا الجيل:

١ ـ امتصاصها من القناة الهضمية يتأخر بوجود الطعام ويعطى على معدة فارغة.
٢ ـ يتوزع إلى كل أنسجة وسوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي، كذلك لا تخترق سوائل العين، ولا غدة البروستات. تطرح مع البول دون استقلاب تتغير في حالة الإصابة بإنتانات المجاري البولية، ونسبة قليلة منه تطرح مع حليب الأم.

الاستثناء الوحيد هو Cephaloridine إذ أنه يطرح مع الصفراء.

٢ ـ الجيل الثاني Second generation

من الأمثلة عليها: Cefuroxime cefoxitin, Cefamandole وله نفس خواص الجيل الأول، إلّا أنّه أوسع مفعولاً منه.

٣ ـ الجيل الثالث: Third Generation

أوسع مفعولاً من الجيلين السابقين، وكذلك توزيعه أفضل، إذ يخترق كل أنسجة وسوائل الجسم بما فيها العين والمجاري الصفراوية والسائل الدماغي

الشوكي، لذا فهو ذو فائدة في علاج التهاب السحايا، ويفيد في علاج الإنتانات التي تسببها المعويات مثل: Proteus, E-coli

من الأمثلة على الجيل الثالث: Cephadroxil, Cifotoxime, Latamoxe

وهو فعال فقط بالحقن الوريدي، يرتبط بنسبة ٥٠٪ من بروتينات الدم، ونصف العمر له من ٢ ـ ٣ ساعات، وهو باهظ الثمن.

٤ ـ **الجيل الرابع Fourth generation ، ويسمى: الجيل المستقبلي:**

وهي عبارة عن مركبات حديثة ما زالت تحت التجربة والاختبار.

* **الفروق بين الأجيال:**

كلما انتقلنا من جيل إلى جيل:

١ ـ تزداد الكلفة.
٢ ـ تزداد الفعالية ضد البكتيريا سالبة الغرام.
٣ ـ يزداد اختراق الأنسجة وسوائل الجسم مثل السائل الدماغي الشوكي.
٤ ـ تقل المقاومة للأجيال الجديدة.

* **ملاحظات عامة:**

١ ـ غالباً لا تستخدم كعلاج في الإنتانات الشديدة، وذلك لأنها تخرش المكان.
٢ ـ يُساء استخدامها لأنها واسعة المفعول.
٣ ـ يفضل استخدامها في علاج إنتانات الأنسجة العميقة خاصة إنتانات الأذن الوسطى والجلد والأنسجة العميقة بشكل عام.

* هناك مركبات شبيهة بالسيفالوسبورينات تُدعى Cephamycine وهي مركبات نحصل عليها من فطر (Cephalosporium lactam duran) ولها نفس نواة السيفالوسبورينات إلاّ أن الفرق الوحيد هو احتواؤها على مجموعة ميثوكسي Methoxy على الكربونة المجاورة للكبريت على حلقة Betalactam

O
R — C — N
OCH3
O=C — N
CH2
O
C = O
CH3

المركب الوحيد المستخدم من هذه الفئة Cefoxitin

آلية الفعل:

لها آلية فعل مشابهة لتلك آلية البنسيلين، حيث أنها تثبط من الروابط المتشابكة في طبقة الببتايدوجليكونات Piptidoglycans المكونة لجدار الخلية البكتيرية، وهناك دلائل على بعض الاختلاف في آلية الفعل عن البنسلينات، ولكن لم يتم معرفة التفاصيل لحد الآن.

الفعل الدوائي Pharmacological Action

السيفلاسبورينات أكثر فعالية من البنسلينات ضد الجراثيم موجبة الغرام، وأقل فاعلية ضد البكتيريا سالبة الغرام إلاّ بعض الاستثناءات.

من ضمن G + ve بكتيريا التي تقضي عليها السيفلاسبورينات هي:
Meningococci, Pneumococci, Streptococci, Cpidermidis, Staph-avres
Pseudomonas aervginosa, Salmonella, H.influenza, E.colli, Gonococci

أ ـ سيفلوسبورينات الجيل الأول First Generation Cephalosporins

١ ـ Cephalexin

فعال فموياً، ويستعمل لعلاج الالتهابات الناتجة عن الجراثيم والبكتيريا السابق ذكرها.

٩٠٪ من هذا الدواء يرتبط في بروتين الدم. الأكل يقلل من امتصاصها، ويقلل من أعلى تركيز في الدم.

يسبب السيفلاكسين اضطرابات في الجهاز الهضمي. الحساسية نادراً ما تحدث، ولكن في بعض الأحيان قد يسبب تسمم في الجهاز العصبي مثل الصداع، طنين في الأذن، قلة النوم.

وأهم ما يسببه السيفلاكسين هو تسمم في الجهاز البولي، وخاصة بالنفرون.
الجرعة ٢٥٠ ـ ١٠٠٠ ملغم كل ٦ ساعات. ولكن في حالة الفشل الكلوي يمكن أن تكون الجرعة ٢٥٠ ملغم كل ٦ ساعات.

٢ ـ Cephradine

استعمال هذا الدواء مثل استعمالات السيفلاسبورينات المذكورة سابقاً. أمّا الأعراض الجانبية، فهي المذكورة سابقاً مع السيفلاكسين.
يمتص بشكل كامل من الأمعاء، ولكن الطعام أيضاً يؤخر من امتصاصها. ومن المفارقات الغريبة أن الحقن العضلي يبدأ أعلى تركيز في الدم في الظهور بعد ساعتين، تماماً بنفس المدة التي يحتاجها السفاردين الفموي.
الاطراح يكون عن طريق البول.
الجرعة ٢٥٠ ـ ٥٠٠ ملغم كل ٦ ساعات.

٣ ـ Cephaprin

٤ ـ Cephalothin

٥ ـ Cephaloridine

٦ ـ Cephaloglycine

ب ـ سيفلوسبورينات الجيل الثاني Second Generation Cephalosporins

١ ـ Cefoxitin :

يمتد مفعول هذا الدواء إلى البكتيريا التي تنتج انظيم Betalactamase ، وكذلك فعال ضد مجموعة كبيرة من البكتيريا موجبة الغرام وسالبة الغرام.

لا يمتص هذا الدواء من الأمعاء. ولذلك يعطى عن طريق الحقن. وهذا الدواء باهظ الثمن.

يمكن أن يسبب هذا الدواء تفاعلات حول مكان وخز الإبرة.

الجرعة: ١ جم كل ٤ ـ ٦ ساعات إلى ٢ جم كل ٤ ـ ٦ ساعات.

ج ـ سيفلوسبورينات الجيل الثالث Third Generation of Cephalosporins

١ ـ Cefadroxil

يمتص من قبل الجهاز الهضمي، ويمكن أن يعطى فموياً، ويعطى بجرعة ١ جم كل ١٢ ساعة.

الآثار الجانبية للسيفلوسبورينات Adverse Reactions

١ ـ التخريش في مكان الحقنة وخاصة في حالة الحقن في العضل.
٢ ـ التحسس، والحكة والطفح الجلدي.
٣ ـ الحرارة، وأحياناً فقر الدم الناتج عن انحلال كريات الدم الحمراء.
٤ ـ تأكل في أنابيب النفرون وبالتالي تسبب تسمم في الجهاز البولي.
٥ ـ الحساسية.

الامتصاص والتوزيع & Absorption & Distribution

هناك بعض السيفلوسبورينات لا تمتص من الأمعاء وبالتالي يجب أن تعطى حقناً مثل: Cephamandole, Cephaprin, Cefazolin, Cephalothin ، وكل هذه الأدوية تتوزع إلى جميع أنحاء الجسم وسوائله. إلّا أن تركيزها في الجهاز العصبي المركزي قليل، وبالتالي فهي غير ملائمة لعلاج التهابات الجهاز العصبي المركزي، وخاصة

السحايا، وذلك مثل Cephradine, Cephalexine تمتص بسهولة من الأمعاء. وهناك Cefaclor مشابه لـ Cephalexine

الاطراح Excretion

تطرح السيفالوسبورينات من الكلية بالترشيح الكبيبي، وتتركز في البول.

دواعي الاستعمال Indications

١ - في علاج الالتهابات الخطيرة وخاصة عند المتقدمين في العمر، وذلك لعدم إمكانية استعمال العلاجات الفموية مثل الأمينوجلايكوسيدات.

٢ - يمكن استعمالها بغرض الوقاية من الالتهابات قبل إجراء العمليات.

٣ - في علاج الالتهابات التي تسببها G-ve بكتيريا وخاصة تلك الالتهابات التي تؤثر على الصدر.

٤ - في علاج الالتهابات التي تسببها بكتيريا G-ve والتي يكون عندها مناعة ضد البنسيلينات، وكذلك عند المرضى الذين يكون عندهم حساسية ضد البنسلين.

خامساً ـ أمينوجلايكوسيدات Aminoglycosides

التعريف Definition

هي عبارة عن مجموعة من الأدوية والمركبات الكيميائية الدوائية ذات تركيب كيميائي متشابه (جلايكوسيدات، ومجموعة أمين)، وكذلك تتشابه هذه المركبات في مفعولها ضد الجراثيم، وفي الفعل الدوائي، وفي آثارها السمية أيضاً.

وتشترك هذه المركبات في الخواص التالية:

١ ـ التركيب الكيميائي (سكريات امينية مرتبطة مع جلايكوسيد).

٢ ـ امتصاص قليل جداً عن طريق الجهاز الهضمي، وضعف في الوصول إلى السائل المخي الشوكي (CSF).

٣ ـ تطرح عن طريق الكلية بواسطة الترشيح الكبيبي.

٤ ـ تكون البكتيريا مناعة سريعبسرعة ضد هذه المركبات.

٥ ـ امكانية حصول المناعة المتشابكة فيما بينها Cross-Resistance

٦ ـ لها نفس المدى المسي مثل طنين في الأذن، وكذلك تسمم في النفرون.

٧ ـ فعالة جداً ضد الالتهابات التي تسببها بكتيريا G-ve

تشمل مجموعة Aminoglycosides ما يلي:

١ ـ الستربتومايسين Streptomycine

نتيجة كائن حي دقيق يسمى Streptomyces griseus ، وهي عبارة عن قاعدة عضوية تكون أملاحاً ذوابه في الماء.

التأثير الدوائي ضد البكتيريا Antibacterial Activity

من أهم الكائنات الحية التي تتأثر بالستربتومايسين الجراثيم:

Pseudomonas aerogeosa, E. Colli, Shigella, M. Tuberculosis

يكون تأثير هذا الدواء أشد فاعلية في الوسط القاعدي منه في الوسط الحامضي، ويعتبر الستربتومايسين من الأدوية المانعة لنمو الجراثيم Bactericidal في تركيزات عالية.

آلية الفعل:

هناك نظرتان لتفسير عمل الستربتومايسين وهما:

١ - يتحد مع رايبوسومات الخلية البكتيرية، ويتدخل في تفاعل mRNA مع الرايبوسومات.

٢ - يجعل ويؤثر على الرايبوسومات لتخليق سلاسل امينية تحتوي على ترتيب خاطىء للأحماض الأمينية، وبالتالي يقضي على الخلية البكتيرية.

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption,,Distribution & Excretion

قليل الامتصاص من قبل الأمعاء، وبعد الحقنة العضلية يصل التركيز في الدم من ٣٠ - ٦٠ دقيقة، وتبقى الفعالية من ٦ - ٨ ساعات.

يتوزع الدواء خارج الخلية ولا يدخل الخلية. يمكن له أن يصل الى السائل المخي الشوكي في حالة وجود التهاب في السحايا.

يطرح بشكل رئيسي من الكلية بواسطة الترشيح الكبيبي. حوالي ٥٠ - ٦٠٪ من الدواء. يطرح عن طريق البول خلال ٢٤ ساعة، ولذلك يمكن أن يستعمل في علاج التهابات المجاري البولية، إلاّ أنّ الفشل الكلوي يؤخر من اطراحه ويمكن أن يسبب آثاره السمية هناك.

الآثار الجانبية Adverse Reactions

١ ـ التخريش الموضعي: يمكن أن يسبب غثيان، قيء، ألم وورم مكان الحقنة.
٢ ـ عدم التحمل: تظهر الأعراض الخاصة بعدم التحمل على شكل طفح جلدي مصحوب بنقص في الايزنوفيلات Eosinophilia ، التهاب جلدي. وقلة كريات الدم المحببة (Agranulocytosis).
٣ ـ تسمم الجهاز العصبي المركزي: إن من أهم الآثار الضارة للستربتومايسين هو تدمير أو تخريب العصب الثامن (8th nerve) . وبالتالي من الممكن أن يسبب الطرش. ونسبة المصابين بهذه الأعراض هي كالتالي حسب الجرعة:
- جرعة ٢ جم يومياً لمدة ٢ ـ ٤ أشهر ـ ٧٥٪ من المرضى مؤهلين للإصابة بهذا المرض.
- جرعة ١ جم يومياً لمدة ٢ ـ ٤ أشهر ـ ٢٥٪ من المرضى مؤهلين للإصابة بهذا المرض.
٤ ـ له فعل مقلد لـ كيوراري Curarimimetic حيث يسبب استرخاء العضلات الإرادية.
٥ ـ يمكن أن يسبب ظهور البيومين Albumine في البول (Albuminurea).
٦ ـ العدوى المركبة.

الجرعة Dossage من ½ ـ ١ جم يومياً.

الاستعمالات العلاجية Indications

١ ـ ضد مرض السل.
٢ ـ التهابات المجاري البولية.
٣ ـ التهابات السحايا.
٤ ـ التهابات الجهاز التنفسي.

٢ ـ الجينتامايسين Gentamycine

ينتج هذا المضاد الحيوي بواسطة الكائن الحي الذي يسمى Micromonospora purpuna ، وهو فعال ضد كثير من البكتيريا مثل: K.Pneumonia, Proteus, E.colli, Pseidomanas ، وكذلك للبكتيريا المقاومة للنبسيلين والنيومايسين والكانامايسين.

تأثيره قاتل للبكتيريا Bactericidal ، وكذلك من المحتمل أن تحدث مناعة مشتركة مع Neomycine, Kanamycin

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution, and Excretion

لا يمتص بكفاءة من الجهاز الهضمي، ويمكن أن يأخذ فموياً لعلاج التهاب موضعي في الأمعاء. أعلى تركيز بالدم يصل بعد ٦٠ ـ ٩٠ دقيقة من الحقن العضلي.

يوزع الدواء في سوائل الجسم بشكل بطيء وغير منتظم.

يطرح عن طريق الكلية بالترشيح الكبيبي.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

الحساسية، طفح جلدي، وكذلك احتمال التحسس للضوء، وأيضاً من الممكن أن يسبب تسمم وخراب في الأذن أو السمع.

٣ ـ أميكاسين Amikacin

مركب جلايكوسايدي شبه تصنيعي بصفات حركية دوائية Pharmakokinetics مشابهة لتلك مع Kanamycin . استعمالاته وأعراضه الجانبية مثل الجنتامايسين، ولكن الدواء فعال ضد البكتيريا المقاومة لـ Gentamycine

٤ ـ نيومايسين Neomycin

ينتجه الكـائن الحي Streptomyces fradiae ومعدل ذوبانه في الماء ثابت ضد التغييرات في PH

فعـال ضد كثير من G + ve و G - ve بكتيريا. ويكون الدواء قاتلاً للبكتيريا Bactericidal ، ويوجد هناك مناعة مشتركة مع Kanamycin و Gentamycin

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution and Excretion

يمتص بصعوبة من الجهاز الهضمي، ولذلك يستعمل كمطهر للأمعاء. ومن المرجح أن يحدث أضراراً بالغة في حالة وجود مرض في الكبد، مرض في الكلية أو في المرض الذين يعانون من تقرح في الأمعاء. وعلى أي حال من الأحوال لا ينصح بأخذ هذا الدواء لإعطاء تأثير جهازي نظراً لسميته العالية.

يعـطى النيومـايسين فمـوياً بجـرعة ٤ ـ ٨ غم على جرعات متفرقة. ومعظم استعماله يكون على شكل مراهم أو كريمات موضعية أو مراهم عينية.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

الأعراض الجانبية لهذا الدواء مشابهة لتلك التي مع Streptomycin . ويمكن أن يسبب أعراضاً خطيرة وتسممات خطيرة في السمع، والنفرون، وشلل في الجهاز التنفسي.

دواعي الاستعمال Indications

١ ـ كدهان موضعي لعلاج الالتهابات الجلدية.
٢ ـ مطهر للأمعاء.
٣ ـ في علاج التهاب الأمعاء الناتج عن E. Coli
٤ ـ لعلاج المثانة.

٥ ـ كنامايسين Kanamycin

ينتجه الكائن الحي Streptomyces Kanamycetics . وهو فعال ضد كثير من G - ve ، وبعض G + ve بكتيريا، وهو قاتل للجراثيم Bactericidal . ومن الممكن أن تحصل المناعة ضد Kanamycin ، ولكن العملية ليست مثل الحالة مع Streptomycin ، حيث أنها عملية بطيئة جداً. ويمكن أيضاً حدوث مناعة مشتركة مع Neomycin .

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution and Excrethion

لا يمتص إطلاقاً من الجهاز الهضمي، وخواصه الحركية الدوائية مشابهة لـ Streptomycin

الأعراض الجانبية:

كما هو الحال مع Streptomycin

٦ ـ توبرامايسين Tobramycin

فه فعل ضد البكتيريا مشابه لتلك مع جنتامايسين. وهو قاتل للبكتيريا وفعال ضد Pseidomonas Aerogenosa أكثر من الجنثامايسين.

٧ ـ كوليستين Colistin

قاتل لكثير من بكتيريا G - ve و G + ve . وهناك مناعة متشابكة مع Polymyxin

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution and Excretion

قليل الامتصاص من الأمعاء. ولكن كميات أكبر منه تمتص عند الأطفال بعد أخذه فموياً. ولذلك يستعمل لعلاج بعض التهابات الأمعاء عند

الأطفـــال والكبـار، وقليل الاختـراق لسـائـل المخي الشـوكي. يطرح عن طريق الكلية.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ ألم في موضع الحقن.
٢ ـ شلل في اللسان، غثيان، طفح جلدي، وخاصة عند المرضى في الكلية.
٣ ـ فشل كلوي حاد.
٤ ـ تسمم في الكبد.

٨ ـ بارومايسين Paromycin

٩ ـ فراMaيستين (Soframycin) Framycetin

١٠ ـ بوليمكسين Polymyxin

١١ ـ تايروثريسين Tyrothricin

١٢ ـ سايكلوسيرين Cycloserin

١٣ ـ سبـستنومايسين Spectinomycin

سادساً ـ التتراسيكلينات **Tetracyclines**

التصنيف :

يمكن تقسيم التتراسيكلين إلى قسمين أساسيين، وهما :

أ ـ التتراسيكلينات الطبيعية A- Natural Tetracyclines

مثل : تتراسيكلين، كلورتتراسيكلين، إكسي تتراسيكلين

Tetracycline, Chlortetracycline, Oxytetracycline

ب ـ التتراسيكلين شبه التصنيعي B- Semisynthetic Tetracyclines

مثل : Lymecycline, Methacycline, Dimethyichlortetracycline

Minecycline, Rolitetracyclines, Doxycycline

كيميائياً تتكون التتراسيكلينات من مشتقات نفتاسين Naphthacene ، تتكون نواة نفتاسين من أربع حلقات غير مشبعة من سيكلوهكسان Cyclohexane ، ومن هنا جاءت الاسم Tetracyclines

OH O OH O O C NH2 OH R R1 OH H R2 H N(CH3)2

اسم التراسيكلينات

	R	R1	R2
1) Chlortetracycline	Cl	CH3	H
2) Oxytetracycline	H	CH3	OH
3) Tetracycline	H	CH3	OH
4) Democlocycline	Cl	H	H
5) Methacycline	H	=CH2*	OH
6) Doxycycline	H	CH2*	OH
7) Minocycline	N(CH3)2	H	H

التأثير ضد البكتيريا Antibacterial Activity

هذه الأدوية هي مانعة لنمو البكتيريا Bacteriestatic وتسمى مع الكلورامفينوكول بالمضادات الحيوية واسعة المفعول Broad Spectrum ، وذلك لأن مفعولها البكتيري يمتد إلى G + ve ، G - ve ، وكذلك الريكتسيا والحراشف البرعمية، تستجيب البكتيريا G + ve أكثر من استجابة G - ve . لوحظت المناعة ضد التراسيكلينات عند بعض أنواع البكتيريا مثل :

E.coli, Group A Streptococcis, Staphylococci

آلية الفعل Mechanism of action

أ ـ تثبط من بعض الأنزيمات المهمة في تكوين الخلية البكتيرية، وخاصة الأنزيمات اللازمة لتكوين البروتينات الخاصة بالرايبوسومات .

ب ـ تسبب التراسيكلينات ترسيب أيونات الكالسيوم والمغنيسيوم، وهذه المعادن مهمة جداً لسلامة عمل كثير من الأنزيمات والرايبوسومات .

الامتصاص، التوزيع، والاطراح Absorption, Distribution, and Excretion

يذوب التراسيكلين في PH من ١ ـ ٣، ويمتص في PH ٤ ـ ٥ . ويختلف

امتصاص التتراسيكلينات من مركب إلى آخر، وجميعها تكون مركبات معقدة مع أيونات الكالسيوم والمغنيسيوم، ولذلك فإن الحليب ومضادات الحموضة تؤخر من امتصاص التتراسيكلين.

ولقد لوحظ أن Phosphate, Glucosamine, Citric acid تزيد من امتصاص التتراسيكلين من الجهاز الهضمي.

أكثر تركيز يظهر في الدم من ٤ ـ ٦ ساعات بعد الجرعة الفموية، ولذلك يعطى كل ٦ ساعات.

تتوزع التتراسيكلينات في جميع أنحاء الجسم. تتركز هذه الأدوية في الكبد، الطحال، والنخاع العظمي.

تطرح بشكل رئيسي عن طريق البول بواسطة الترشيح الكبيبي.

الآثار الجانبية Adverse Reactions

أ ـ **عدم التحمل Intolerance** : الطفح الجلدي نادراً مع التتراسيكلينات، وكذلك الحمى والالتهابات الجلدية، وكذلك من الممكن أن تسبب التحسس من الضوء، وتلون الأظافر باللون البني الأحمر.

ب ـ **على الجهاز الهضمي**: غثيان، قيء، ويمكن التقليل منها بأخذ الدواء بعد الأكل، وهذه الأعراض تعتمد على الجرعة، ويمكن أن تظهر من جرعة ٢ غم أو أكثر.

ج ـ **العدوى العنيده Super infection**

د ـ **على الكبد**: ممكن أن تسبب فشل الكبد القاتل مع التهاب البنكرياس وخاصة مع من يأخذ جرعات حقناً بالوريد لفترات حتى ولو قصيرة، وعند هؤلاء المرضى من الممكن أن تسبب اليرقان، وقلة الكالسيوم في الدم (Hypocalcemia).

هـ - **في الكلية**: مع المرضى المصابين في الفشل الكلوي يمكن للتراسيكلينات أن تزيد من المرض، ومن زيادة النيتروجين في البول. ومع البول ممكن أن يخرج مع البول الأحماض الأمينية مما يسبب نقص في الوزن.

و - **على الأسنان والعظام**: التتراسيكلينات تتفاعل مع ايونات الكالسيوم وترسبها بشكل مركب معقد يسمى Tetracycline orthophesphate complex . وهذا المركب يمكن أن يترسب على الأسنان والعظم.

ز - إذا أُعطيت التتراسيكلينات للمرأة الحامل، فإنها تسبب ترسبه على عظام الجنين، مما يسبب قصر العظام وعدم نموه الطولي.

سابعاً ـ الكلورامفينيكول Chloramphenicol

يستخـرج الكلورامفنيكـول من كائن حي يسمى Streplomyces Venezuelae ، ولكن الدواء المستعمل حالياً في الأسواق هو تصنيعي بالكامل. وهناك أربعة أشكال من هذا الدواء Isomer's ، ولكن واحد منها فقط فعال كفاعلية الدواء الطبيعي.

ويكون هذا الدواء ثابت من PH ٢ ـ ٩.

Oh CH2CH
NO2 — (حلقة البنزين) — CH — CH — NH - CO - CHCl2

كما ويتميز بأنه واسع المفعول.

ومن مجموعة الكلورامفينيكول الذي يختلف عنه فقط باستبدال مجموعة NO2 بمجموعة (NH2 - SO2) حيث هو مركب نصف تخليقي، ويسمى Thiamphenicol حيث:

١ ـ يختلف بأنه أقل سميّة على نخاع العظم، ولا يؤدي إلى فقر الدم اللاتكوني.
٢ ـ ارتباطه بالبروتينات قليل.
٣ ـ استقلابه أقل.
٤ ـ يطرح مع البول بدون استقلاب، لذا يستعمل في معالجة إنتانات الجهاز البولي.

التأثير الدوائي ضد الجراثيم Antibacterial Activity

يتشـابه تأثيره الدوائي مع تأثير تتراسيكلين، ولكنه أقل فعالية من البنسلين أو التتراسيكلين ضد البكتيريا موجبة الغرام.

آلية الفعل Mechanism of action

يتـدخـل الكلورامفينيكول في تكوين بروتينات البكتيريا، وفي تركيزات كبيرة نسبياً قد يؤثر في تكوين بروتينات العائل. وهو مثل التتراسيكلين مانع لنمو البكتيريا، وتظهر المناعة ضده ببطء شديد.

الامتصاص، التوزيع، والاطراح Absorption, Distribution & Excretion

على النقيض من التتـراسيكلين، فإن الكلورامفينيكـول يمتص بالكـامل عن طريق الجهاز الهضمي، ويتوزع بصورة أسرع وأكثر انتظاماً من التتراسيكلينات في أنسجة الجسم المختلفة.

يعتمد امتصاصه على حجم جزيئات الدواء. بعد الجرعة الفموية، يظهر أكثر تركيز فعال في الدم بعد مرور ساعتين.

يصـل الـدواء إلى كثير من سوائـل الجسم، منهـا: السائل الرئوي، والغدة الصفراء، ويصل إلى السـائل المخي الشوكي. ويستطيع أن يخترق غشاء المشيمة، وكذلك يصل هذا الدواء إلى الحليب. وكونه ذواب في الدهن يتركز في الدماغ بتسعة أضعاف تركيزه في الدم.

يستقلب الكلورامفينيكـول في الكبـد بالارتبـاط مع حامض الجلوكيروني (Glucouronic acid). ويطرح بسرعة عن طريق الجهاز البولي، ويطرح القسم الأعظم من الجرعة $\frac{٩}{١٠}$ من الجرعة عن طريق الإفراز الفعال، والجزء الآخر $\frac{١}{١٠}$ عن طريق الترشيح الكبيبي.

الأعراض الجانبية Adverse drug Reactions

١ ـ عدم التحمـل: قليلة الحصول مثل: طفح جلدي، حمى، التهاب جلدي، ونزيف في الأوعية الدموية الجلدية.

٢ ـ على النخاع العظمي: من الممكن أن يسبب تفاعلات سمية على النخاع العظمي تظهر على شكل: فقر دم، قلة عدد الكريات البيضاء، قلة الصفائح الدموية، ندرة خلايا الدم المحببة، ونسبة هذه السمية هي: ١ في ١٠,٠٠٠ إلى ١ في ١٠٠,٠٠٠.

٣ ـ منظوم الأطفال الرمادي (Gray baby syndrome) : وهذا هو أخطر ما يسببه هذا الدواء، ومن الممكن أن يسبب نسبة وفيات عالية. وغالباً ما تحصل هذه السمية في الأطفال والرضع عندما تزيد جرعة هذا الدواء عن ١٠٠ ملغم/ ١٠٠ ملل من الدم/يوم. وتظهر الأعراض لهذه السمية على الشكل التالي:

تظهر الأعراض بعد ٢ ـ ٩ أيام من تناول الدواء. وأوّل ما يظهر على المريض هو القيء، وعدم النوم، اضطراب الأمعاء، وتنفس غير منتظم، بعد ذلك بـ ٢٤ ساعة يسوء الحال ويمكن ظهور وملاحظة انخفاض درجة الحرارة، وانهيار الأوعية الدموية السطحية، ازرقاق رمادي، والصدمة، ويلي ذلك الوفاة.

ويمكن أن نعزو هذه الأعراض إلى سببين:

أ ـ نقص في اقتران الكلورامفينيكول مع حامض الجلوكيوروني في الكبد نظراً لنقص في الأنظيم الذي يساعد على الاقتران، والذي يسمى Hepatic glucoronyl transferase

ب ـ عدم اكتمال نضوج الأنابيب الكلوية الذي يمنع اطراح الدواء مما يسبب إطالة أمد الدواء في الجسم.

ولذلك يجب استعمال هذا الدواء بحذر شديد للأطفال، ويقتصر استعماله في الحالات المهمة جداً.

٤ ـ العدوى العنيدة Super Infection

الاستعمال الدوائي Indications

١ ـ حمى التيفوئيد Typhoid Fever : يعتبر هذا الدواء هو الاختيار الأول لهذا

المرض. ولكي نحصل على أحسن نتائج، يفضل استعمال الدواء في أسرع وقت وبجرعة ٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً مقسمة على ٣ ـ ٤ مرات كل ٢٤ ساعة.

٢ ـ علاج التهابات الجهاز البولي.

٣ ـ علاج التهاب السحايا الناتج عن وجود جرثومة H.Influenza

مجموعة المضادات الحيوية التي تعمل من خلال تثبيط بناء غشاء الخلية

أولاً ـ Polymexins

ونحصـل عليها من بكتيريا موجودة في التربة تدعى Bacillus polymexia وتوجد بعدة نظائر [Polymexin A, B, C, D, E, M]، إلاّ أن غالبيتها سامة باستثناء Polymexin B, E وهما المستخدمان طبياً.

* ملاحظة: Colistin = Polymexin E

Polymexin B من حيث التركيب عبارة عن سلسلة ببتيدية وزنها الجزئي تقريباً ألف، وهي غير ثابتة في المحاليل خاصة القاعدية يمكن أن تشكل أملاحاً ذائبة في الماء وثابتة وأكثرها استخداماً ملح السلفيت.

* فعـاليتهـا: فعالة ضد البكتيريا سالبة الغرام كالعصيات، و E.coli والشيجلا، والمعويات، و Klebsiella «سالبة الغرام»، ولكن لا تفيد في Proteus

آلية العمل:

ترتبط بالدهون الفوسفاتية الموجودة في غشاء الخلية، مما يؤدي إلى ضعف في بناء الغشاء، وهي قاتلة للبكتيريا Bectericidal

المقاومة:

تتطور ببطء شديد، وهي نادرة الحدوث، وإذا حدثت تكون ناتجة عن:

أ ـ تغير في نفاذية الشغاء للمضاد الحيوي.
ب ـ عدم وجود الدهون الفوسفاتية أيضاً في غشاء الكائن الدقيق.

الحركة الدوائية:

١ ـ امتصاصها من القناة الهضمية ضعيف وعند الأطفال أكثر من الكبار.
٢ ـ توزيعها ضعيف في أنسجة وسوائل الجسم ولا تصل C.S.F
٣ ـ استقلابها في الجسم غير واضح.
٤ ـ لكنها تطرح مع البول.

لذا تستخدم استخدامات سطحية على الجلد والأغشية المخاطية ولا تستخدم عن طريق الفم أو الحقن الوريدي.

الآثار الجانبية:

١ ـ سطحياً ليس لها تأثيرات جانبية، لأنها لا تمتص إلى داخل الأنسجة، أمّا من الفم فتؤدي إلى اضطرابات هضمية وعن طريق الحقن الوريدي تؤدي لأعراض خطيرة تبدأ بالظهور على المريض بشكل احمرار شديد، وتوهج في الوجه، ثم ضعف عام، وارتخاء في العضلات.

٢ ـ ١٥٪ من المرضى تبدأ أعراض الفشل الكلوي بالظهور عندهم، وهو ظهور بروتين ودم في البول، ولهذا لا تعطى بالحقن الوريدي .I.U .

٣ ـ Polymexin B أكثر سمية من (Colistin) Polymexin E غالباً تزداد السمية بازدياد الجرعة.

٤ ـ بجرعات كبيرة تؤدي إلى إطلاق الهستامين من الجسم.

أشكاله الصيدلانية :

Ointment - Creram : غالباً تعطى مع التتراسيكلين والهايدروكورتيزون .

Powder : Hydrocortison

* **ملاحظة :** هناك تضاد في المفعول بينهما وبين Amphotercin ، وهناك تآزر بينهما وبين Tetracyclines ، ومركبات السلفا، و Carbenicillin

الفرق بين Polymexin B و Polymexin E

١ ـ Polymexin E أقل سمية .

٢ ـ Polymexin E لا يتخرب بوجود المصل أو الخراجات أو الدم .

٣ ـ Polymexin E أقل فعالية وبالتالي سرعته أكبر.

* يستخـدم الإثنـان بشكل عام في علاج الإنتانات السطحية للجلد والعين والأذن Topical .

المطهرات ومزيلات العفونة

Antiseptics & Disinfectants

١ ـ الكحول الأثيلي Ethyl alcohol - Ethanol

سائل متبخر قابل للاشتعال، ذو رائحة مميزة، حارق، ويحضر بتخمير بعض النشويات والسكريات، أو بالتركيب المخبري. الخمور تحتوي على نسبة أكبر من ١٦٪ كحول، أما التركيزات الأكبر من ٥٥٪ تسمى بالأرواح Spirits

التأثير الدوائي Pharmacological action

أ ـ الأثر الموضعي: يعتمد الأثر الموضعي للكحول على تركيزه ولكونه يتبخر سريعاً. له تأثير مبرد، ويستعمل لتخفيض درجة الحرارة.

وفي تركيز ٤٠ـ٥٠٪. له تأثير تخريشي ضعيف. وفي تركيزات أكبر قليلاً، أي حوالي ٧٠٪. يستعمل الكحول كمرسب لبروتينات الخلية، أي قاتل للجراثيم، **ومطهر موضعي**، ويؤثر الكحول على الجراثيم المتكاثرة، أي النامية (البالغة)، ولا يؤثر على يرقاتها أو صغيراتها.

ب ـ الأثر الجهازي: إذا أُخذ الكحول بكميات قليلة يعمل أو يبدو أنه منبه للجهاز العصبي المركزي، إذ يعمل على القضاء على التردد الذاتي، وخاصة إذا كان الجو مشجعاً، كما يعمل على تأخير ظهور علامات التعب، ولذلك يبدو أنه منبه، ولكنه في الحقيقة هو مثبط للجهاز العصبي المركزي.

كما أن الكحول يثبط أو يعطل مقدرة الدماغ على حفظ توازن عضلات

الجسم، ويبـدو شارب الكحول مهزوزاً غير متوافق الحركات. كما يطيل من ردة الفعل للسمع أو للنظر.

العلاقة بين تركيز الكحول في الدم وبين التغيرات السلوكية

تركيز الكحول في الدم	التغير في السلوك	الانطباع
٥٠ ملغم/١٠٠ مل	لا تغير	ليس تحت التأثير الكحولي
٥٠ ـ ١٠٠ ملغم/١٠٠ مل	شعور غير سوي بالقوة، وكثرة الكلام	محتمل أنه تحت التأثير
١٠٠ ـ ٢٠٠ ملغم/١٠٠ مل	عاطفياً غير مستقر، عدم اتزان، رأرأة	يعتقد بأنه تحت التأثير
٢٠٠ ـ ٣٠٠ ملغم/١٠٠ مل	ترهل، فقدان السيطرة على النفس والجسم	مؤكد أنه تحت تأثير الكحول
٣٠٠ ـ ٤٠٠ ملغم/١٠٠ مل	ذهول، خمول، عدم القدرة على الحركة	السكر الشديد
٤٠٠ ـ ٥٠٠ ملغم/١٠٠ مل	غيبوبة، تأثير تخديري	
٥٠٠ ملغم/١٠٠ مل	وقوف التنفس ومن ثم الموت	

نسب الكحول في بعض المشروبات الروحية

نوع المشروب الكحولي	نسبة الكحول(جم/ جم)
١) البيرة	٢ ـ ٦٪ ـ ١٠ ـ ١٢٪
٢) نبيذ	أقل من ١٤٪
٣) عرق	٤٥ ـ ٤٩٪
٤) كونياك	٤٠ ـ ٤٨٪
٥) ويسكي	٤٣٪
٦) جن	٤٠٪
٧) فودكا	٤٠٪

الاستعمال:

يستعمل بالنسب التالية:

٢٥٪ ـ تستعمل لتبريد الجلد وتخفيض الحرارة في الحمى.

٤٠٪ ـ كمحمر.

٥٠ ـ ٧٠٪ ـ لتنظيف الجلد ومنع القرحة الفراشية، لتقيل العرق حيث تدخل في تركيب الغسولات القابضة.

٧٠٪ ـ مطهر ومعقم ومزيل للعفونة. ويستعمل لتطهير الجلد وتعقيمه تحضيراً لإجراء العملية وفي تعقيم بعض الآلات الجراحية.

إذا ذكر الكحول من دون نسبة، فهذا يعني أن المقصود هو الكحول ٩٥٪، بينما كلمة الكحول المطلق (Absolute alcohol) . وهو بنسبة ١٠٠٪، أما الكحول اللامائي Dehydrated alcohol ، فهو الكحول بنسبة أقل من ١٠٠٪ وأكثر من ٩٩٪.

التصنيف العام Classification

أ ـ عوامل فيزيائية Physical Agents مثل: الحرارة في جميع أشكالها، الترشيح، الإشعاع.

ب ـ المواد الكيميائية Chemical Agents : هناك عدد كبير من المواد الكيميائية للاستعمالات المطهرة ومزيلات العفونة. ولا زال العدد يكبر ويتكاثر بسرعة، ومن الممكن تقسيم هذه المواد حسب خواصها الكيميائية إلى:

١ ـ الأحماض Acids :

أ ـ الأحماض غير العضوية مثل حامض البوريك.

ب ـ الأحماض العضوية مثل حامض البنزويك، حامض الساليسيلك، حامض الماندليك، حامض الناليديكسيك

Benzoic acid, Salicylic acid, Mandelic acid, Nalidixic acid

٢ ـ الكحولات Alcohols

مثل الكحول الأثيلي والايسوبروبيل Ethanol, Isopropyl alcohol

٣ ـ الألديهايدات Aldehydes

مثل افورمالديهايد، Formaldehyde, Methenamine, Gluteraldehyde

٤ ـ القواعد **Alkalies**

مثل هيدروكسيد الصوديوم والبوتاسيوم **Sodium hydroxide, Potassium hydroxide**

٥ ـ المواد التي تقلل التوتر السطحي **Surfactants**

أ ـ Anionic Surfactants : الصابون

Sodium cetosteary sulphate, Sodium lauryl sulfate, Sopas

ب ـ **Ampholytic Surfactants**

ج ـ Cationic Surfactants :

Triclobisonium, Dequalinium, Cetylpyridinium, Benzalkonium

د ـ Non ionic surfactants : Polysorbates

٦ ـ الفينولات والمركبات المشابهة **Phenols and related compounds** مثل :

Hexachlorophane, Thymol, Bithinol; Hexylresorcinol, Picric acid, Chlorocresol, Phenol

٧ ـ الهالوجينات والمركبات التي تحتوي على هالوجينات

Halogens and halogen containing compounds

Iodophors, Iodoform, Iodine, Chloramine, Chlorine

٨ ـ المواد المؤكسدة Oxidizing Agents

Potassium permangenate, Sodium perborate, Hydrogen peroxides

٩ ـ الصبغات **Dyes**

Proflavine, Acriflavin, Methylene blue, Brillient green, Crystal violet

١٠ ـ المعادن الثقيلة **Heavy metals**

Silver nitrate ، مركبات الزئبق .

١١ ـ الغازات **Gases**

Ethylene oxide

آلية الفعل Mechanism of action

تعمل المطهرات ومزيلات العفونة بآلية أو أكثر من الآليات التالية:

أ - تسبب ترسيب بروتينات الخلية الجرثومية.

ب - تغير في تركيب وخواص الجدار الخلوي للخلية الجرثومية.

ج - ربط مجموعة السلفادريل (SH) المهمة لعمل انظيمات الخلية الجرثومية.

د - التنافس مع بعض المواد الأساسية لأنظيمات الخلية الجرثومية.

صفات المطهر أو مزيل العفونة المثالي:

١ - أن يكون له مجال ضد الميكروبات واسع.

٢ - أن يكون ذا تأثير قاتل للبكتيريا، الفايروس، البزيراث، والبروثوزوا Protozoa

٣ - أن يكون فعالاً بوجود سوائل الجسم المختلفة، وفي كلا الوسطين الحامضي والقاعدي.

٤ - أن يكون ذا مفعول سريع، قادر على اختراق الخلية الجرثومية.

٥ - أن يكون ثابتاً كيميائياً.

٦ - أن يكون متوافقاً مع المطهرات ومزيلات العفونة الأخرى، أي لا يؤثر ولا يتأثر بها.

٧ - يجب أن لا يكون له تأثير تخريشي وتهيجي.

٨ - أن لا يؤخر من عملية التئام الجرح أو الشفاء.

٩ - إذا تم امتصاصه يجب أن يكون خالي من الآثار السمية.

وعلى أي حال لا يوجد مثل هذا المطهر أو مزيل العفونة يحتوي على كل هذه الصفات.

٢ - **كحول الايزوبروبيل** Isopropyl alkohol كحول ثنائي قابل للاشتعال، وذا طعم حارق غير سار. وهو سام ضعف سمية الايثانول كمطهر للجراثيم أقوى قليلاً من

الايثانول. ويستعمل بتركيز ٦٨ - ٧٢٪ لتعقيم الجلد، ولتعقيم خيط Catqut الذي يستعمل في ربط الجروح في العمليات.

٣ - الفورمالديهايد Formaldehyde : الفورمالديهايد هو غاز في درجة حرارة الغرفة العادية، ويستعمل كمعقم غازي (Fumigant) . ويوجد ايضاً على شكل سائل مضاف إلى ميثانول تحت اسم فورمالين (Formalin) . ويستعمل الفورمالين بتركيز ١ إلى ٢٠٠ كمزيل للعفونة. قوي ضد كثير من البكتيريا، الفايروسات والطحالب، ولكن بتركيز أكبر قليلاً يستعمل لقتل البزيرات.

يعتبر الفورمالديهايد كمخرش للغشاء المخاطي، ويرسب البروتينات بتركيزات كبيرة، وعندما يدهن على الجلد غير المجروح يسبب تصلب الجلد ويجعله خشناً.

٤ - حامض الصفصاف Salicylic acid لهذا الدواء تأثير قاتل للفطريات، ومانع نمو البكتيريا. ويستعمل خارجياً على شكل مسحوق، غسول أو مرهم لعلاج التقرحات المزمنة، القشرة، وأمراض الجلد الجرثومية. وكذلك يستعمل لتدمير وبشكل بطيء لخلايا القشرة الجلدية Epithelium . وكذلك يمكن أن يستعمل كدهان لمسامير اللحم.

٥ - حامض البوريك Boric Acid : حامض البوريك وملحه بورات الصوديوم Borat مانع لنمو البكتيريا، ومانع لنمو الفطريات، وهو ذائب في الماء بنسبة ٥٪. موضعياً حامض البوريك ليس مهيجاً. والمحاليل المائية لحامض البوريك (٢,٤٪)، تستعمل كغسولات للفم (مضمضه)، وغسول للعين، والجلد، ويمكن أن يستعمل كمسحوق مع Zinc oxide, Talc, Starch

٦ - اليود Iodine : قد يكون اليود من أقدم المطهرات والمعقمات المستعملة. وهو مانع لنمو الجراثيم قوي، وبالإضافة لذلك له خاصية قتل البزيرات، الفطريات، الأميبيا، وقوة معتدلة لقتل الفيروسات. ولا تتأثر فعالية اليود بالتغير

في PH كثيراً كما هو الحال في الكلور، ولكنها تقل بواسطة العوامل المختزلة، وتزيد بالكحول.

ويستعمل اليود لعلاج الجروح والحروق، ولكنه مخرش ومؤلم، ومن الممكن أن يسبب تأخيراً في التئام الجرح.

٧ ـ الكلور Chlorine : من أشهر المركبات المستعملة لتعقيم مياه الشرب. ويسبب الكلور Chlorine إبادة مجموعة كبيرة من بكتيريا موجبة وسالبة الجرام بتركيز قد يصل إلى ٠,٠٠٠٢٪. ولكن البكتيريا التي لا تتأثر بالحوامض قد تحتاج إلى تركيزات أكبر قليلاً.

تقل فعالية الكلور كقاتل للبكتيريا بوجود المواد المختزلة والمواد العضوية، ومن الممكن تفسير عمل الكلور بأن ينتج Hypochlorus acid

٨ ـ ماء الأكسجين Hydrogen peroxide : مادة لا لون ولا رائحة لها. ويستعمل غالباً كمطهر أو كمزيل للعرق. ومفعوله بسبب إنتاجه الأكسجين. واستعماله موضعياً يسبب فوران مما يسبب إزالة الأوساخ والبكتيريا العالقة على الجلد، ولكن مفعوله قصير. وبشكل عام له خاصية اختراق الأغشية للجراثيم قليلة، ولذلك فإن مفعوله المطهر ضعيف نسبياً.

المحاليل المركزة تسبب تهيجاً للجلد.

٩ ـ بيرمنجنات البوتاسيوم Potassium permangenate : هذه المواد هي مواد مؤكسدة وقابضة في نفس الوقت. وهذه مواد شبه كاوية نوعاً ما. ويمكن استعمالها كمضمضة بتركيز ٢٥ ملغم في ١٠٠ مل، أي بتركيز ١ في ٤٠٠٠.

١٠ ـ ميركوروكروم Mercurcrome : مركب من مركبات الزئبق العضوية، ويوجد على شكل حبيبات. لا رائحة له. ذو لون مخضر محمر. يحتوي ٢٤ ـ ٢٧٪ زئبق.

بالرغم من شهرة الميركوروكروم الكبيرة، ربما لكون لونه جذاب، إلّا أن

مفعوله التطهيري ضعيف. وكذلك فإن المواد العضوية تقلل من مفعوله، وله قوة اختراق للخلايا البكتيرية. ويستعمل بتركيز ١ - ٢٪ لعلاج الجروح.

١١ - نترات الفضة Silver nitrate : هذه بلورات عديمة اللون، أو بلورات بيبضاء وذائبة في الماء. وله خاصية التطهير وقابضة وكذلك كاوية. وكانت تستعمل بتركيز ١٪ كنقط للعين، ولكنها لم تعد تستعمل في هذا الاستعمال، ولا زالت تستعمل بتكيز ١٪ في علاج الجروح. وكذلك يستعمل لعلاج مسامير اللحم.

١٢ - بنـزالكونيوم Benzalkonium : هذا المركب من المركبات التي تنتج ايونات سالبة كبيرة الحجم الجزيئي نسبياً، وهذه الأيونات هي المسؤولة عن فعل المركب لتقليل التوتر السطحي، وتستعمل لتسهيل تنظيف الجلد من الأوساخ والجراثيم. وبالإضافة إلى عملها هذا، فإن لها تأثير قاتل على بعض البكتيريا موجبة وسالبة الجرام.

وتفسر آلية عمل هذا الدواء بأنه وبتأثيره على التقليل من التوتر السطحي تسبب دمار الجدار الخلوي للبكتيريا مما يؤدي إلى خروج السوائل الحيوية خارج الخلية.

ومفعولها شديد في وسط متعادل. ويقل مفعولها في الوسط الحامضي، وتخرب هذه الأدوية مع المركبات التي تعطي أيونات موجبة Anioninc surfactants

يستعمل بنزالكونيوم بنسبة تركيز ٠,٠٠١٪ - ١: ٢,٠٠٠ - ١: ٢٠,٠٠٠ - ١: ٤٠,٠٠٠

١٣ - كلورهكسدين (Hibitane) Chlorhexidine : هذا المركب فعال جداً ضد مجال واسع من بكتيريا موجبة وسالبة الجرام، وهو غير مهيج وموجود على شكل ٥٪ محلول سائل، أو ١٪ على شكل كريم.

وهناك تجارب ما يعرف بـ Savlon وهو عبارة عن كلورهكسدين مع سترامايد.

١٤ - سترامايد (Cetavlon) Cetrimide : موجود على شكل مسحوق أبيض كريمي ،

وله طعم مر وتأثير قابض وذائب في الماء. ويستعمل بتركيز ١٪ - ٥٠١٪ كنفس استعمـالات بنـزاكلونيوم. ويستعمـل بتـركيز ١ : ٢٠,٠٠٠ كحـافظ في مستحضرات قطرات العيون.

وكـذلـك ستـراميد أيضـاً من المواد التي تعطي ايونات سالبة الشحنة وكبيرة الحجم الجزيئي نسبياً، وتصل على تخفيض التوتر السطحي.

مضادات إنتانات الجهاز البولي

Urinary Antiseptics

Chemotherapy of Urinary Tract Infections

مقدمة : Introduction

التهابات المجاري البولية مرض مشهور في كل الأعمار، وفي كلا الجنسين. الجهاز البولي السليم مكون ليستطيع أن يقاوم الالتهابات. الجهاز البولي السفلي عند الإناث عرضة للإصابة بالإلتهابات أكثر من بقية الجهاز البولي.

من أعراض التهاب الجهاز البولي الحاد في الحالب والمثانة، . يسبب زيادة في التبول، وفي الألم عند التبول، الحرارة والقشعريرة، تكون غائبه وغالباً ما يتغلب على هذه الالتهابات الجسم بنفسه، ولكن إذا وصل الالتهاب إلى الكلية، فإن الأعراض تمتد إلى حرارة وقشعريرة، وكذلك زيادة عدد كريات الدم البيضاء.

أصل العدوى والمسبب Pathogenesis and Bacteriology

البكتيريا التي تسبب التهاب الجهاز البولي غالباً ما تظهر من الشرج وفي الجهاز البولي السفلي. أما التهابات المثانة عند الإناث غالباً ما تبدأ في المهبل، ومن هناك تصل إلى الحالبين، ومن ثم إلى المثانة. يصل عدد قليل من البكتيريا إلى المثانة، وهذا يتعرض إلى العوامل التالية:

أ ـ تغسل خارجاً بتفريغ المثانة عند التبول.

ب ـ يوقف نموها وتكاثرها بواسطة درجة الحموضة المنخفضة PH(5.5) وبكميات

Urea الموجودة في البول، وكذلك بواسطة اسموزية البول.

ج ـ تقتل بواسطة الفعل المباشر لمخاطية المثانة.

٩٥٪ من التهابات الجهاز البولي يكون ناتجاً عن بكتيريا G-ve مثل E.Coli ٥٪ بسبب

Enterococci, Streptococci, Staphylococci

أما التهابات بسبب بكتيريا موجبة وسالبة الجرام غالباً ما تسبب التهابات مزمنة، وفي مرضى السكر.

علاج التهابات الجهاز البولي Drug Therapy

في حالات الالتهابات الحادة، يجب إعطاء مضاد حيوي من بداية ظهور الأعراض، وعند وصول النتائج المخبرية عن نوع البكتيريا من الممكن إضافة المضاد الحيوي المناسب بدلاً من الأول. وبالرغم من أن الأعراض، تختفي سريعاً مع استعمال المضاد الحيوي، ولكن يجب أن نستمر في المضاد الحيوي من ١٠ ـ ١٤ يوماً. وبفحص البول بعد ٦ أسابيع من بداية العلاج.

القواعد العامة في علاج التهابات الجهاز البولي:

١ ـ يجب مراعاة أن البكتيريا موجود في نسيج الجهاز البولي وليس فقط في فجوة الجهاز البولي، ولذلك فيجب أن يصل الدواء المستعمل إلى النسيج، ويتركز هناك كما يتركز في البول.

٢ ـ يجب أن يستعمل الدواء بجرعة كافية ولمدة كافية.

٣ ـ تتكاثر E.Coli بكفاءة في (6-7 PH). ونموها يتوقف في PH أقل من 5.5 وأكثر من 7.5 فيجب مراعاة ذلك، كما يجب مراعاة الوسط الذي يعمل فيه المضاد الحيوي. وللحصول على 7 PH يمكن إعطاء صوديوم بايكربونات ($NaHCO_3$)، سترات الصوديوم ٤ ـ ٥ مرات يومياً.

٤ ـ تفريغ المثانة بكثرة من الممكن أن يؤدي إلى وقف نمو البكتيريا وحوصلتها. ولذلك يجب أن يكون تفريغ المثانة (التبول) أقل ما يمكن.

٥ ـ لا يوجد دواء واحد فعال ضد جميع أفراد البكتيريا E.Coli ، ولذلك فاختبار المضاد المناسب يعتمد على سعر المضاد وأعراضه الجانبية.

تصنيف الأدوية المستعملة في التهابات الجهاز البولي:

تقسم الأدوية المستعملة في التهابات الجهاز البولي إلى قسمين:

أ ـ أدوية مانعة لنمو الجراثيم: مثل: السلفوناميدات ، التتراسيكلينات، كلورامفينيكول، والنايتروفرانتون

Chloramphenicol, Tetracyclines, Sulphonamides, Nitrofurantoin

ب ـ أدوية مبيدة للجراثيم:

Sulfa-trimethoprin, Gentamycin, Streptomycines, Polymyxins, Cephaloridine, Kanamycin, Cycloserin, Ampicillin

النيتروفرانتينات Nitrofurans

تكون النيتروفرانينات مانعة لنمو الجراثيم بتركيزات قليلة، وقاتل للجراثيم بتركيزات كبيرة، وفعالة ضد مجموعة واسعة من البكتيريا موجبة وسالبة الجرام مثل:

Shigella, Salmonella, E.Coli, Streptococci, Staphylococci

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

١ ـ عدم التحمل: تظهر على شكل قيء، غثيان، طفح جلدي.

٢ ـ فقر الدم الناتج عن تحلل كريات لادم الحمراء وخاصة عند المرضى الذين عندهم نقص في انظيم (Glucose-6, Phosphate dehydrogenase)

٣ ـ فقر الدم الناتج عن نقص Folic acid .

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

لا يصل تركيز هذا الدواء إلى التركيز الفعال في الدم، ولكنه يصل إلى التركيز الفعال في البول. حوالي ٤٠٪ من هذا الدواء يطرح كما هو من البول.

موجود على شكل أقراص ٥٠ ملغم، ويعطى بجرعة ٥٠ ـ ١٥٠ ملغم كل ٦ ساعات، وعند الأطفال ٦٠ ملغم لحد سنة، ٧٥ ـ ١٠٠ ملغم من سنة إلى ٥ سنوات، ١٥٠ ـ ٢٠٠ ملغم من ٦ ـ ١٢ سنة على أوقات مختلفة، وعلى هذه الجرعة يجب أن لا تزيد عن أسبوعين.

ومن الجدير بالإشارة هنا أن هذا الدواء يلون البول باللون البني.

أفراد النيتروفرانتينات Members of Nitrofurans

١ ـ Nitrofurantion

٢ ـ Furazolidone

٣ ـ Nifuroxime

٤ ـ Nitrofurazone

حامض الناليدكسيك Nalidixic Acid (Negram)

كما هو واضح من اسمه، فإنه فعال ضد بكتيريا G-ve وخاصة E.Coli، وفعاليته ضد G + ve مشكوك في أمرها. ويعمل عن طريق التدخل في تكوين بروتينات DNA للخلية البكتيرية.

بالرغم من قلة ذوبانه في الماء، فإنه يمتص بسهولة من الجهاز الهضمي. ويظهر في البول بشكليه: المرتبط مع بروتين الدم والحر. ويزداد اطراحه في البول القاعدي. كل من هذا الدواء وناتج انحلاله ذائبين في البول، ولذلك ليس هناك خطر ظهور بلورات في البول.

الأعراض الجانبية:

تتمثل الأعراض الجانبية لهذا الدواء بالغثيان، قيء، إسهال، حساسية تظهر على شكل حكة، طفح جلدي، حرارة. ويمكن أيضاً أن يسبب صداعاً، نعاساً، تشنجات تظهر في زيادة الجرعة وخاصة عند الأطفال.

الدواء موجود على شكل أقراص ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم. وكذلك على شكل شراب للأطفال. الجرعة للكبار حوالي ٤ جم يومياً موزعة على ٤ دفعات.

يجب عدم استعمال هذا الدواء مع مرضى باركنسون، الفشل الكبدي، الفشل الكلوي، وكذلك للمرضى الذين عندهم تاريخ في التشنج.

ميثانمين MethenAmine Mandelate (Mandelamine)

هذا الدواء هو ملح لـ حامض المانـدليك ومثينـامين، ويجمـع الفعل ضد البكتيريا لهذين المركبين.

يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي ويطرح في البول.

في وسط حامض PH أقل من ٥، الميثانمين يطلق الفرمالديهايد الذي هو قاتل لمعظم بكتيريا سالبة الجرام. حامض الماندليك أيضاً قاتل البكتيريا في PH أقل من ٥. لذلك يجب استعمال المواد التي تحمض البول. ولكن أحياناً وبالرغم من إضافة المواد التي تسبب حمضنة البول فإن الحفاظ على بول أقل من (PH O) صعب وذلك بسبب تولد غاز الامونيا من قبل بعض الجراثيم والبكتيريا.

الدواء موجود على شكل أقراص ٥٠٠ ملغم و ١٠٠٠ ملغم، ويعطى بجرعة ١ جم ٤ مرات يومياً ويجب عدم أخذ سوائل زيادة عن المعدل خلال هذه الفترة.

الأعراض الجانبية قليلة. والبكتيريا لا تستطيع تكوين مناعة ضد هذا الدواء. ويجب أن لا يستعمل مع هذا الدواء Sulphamethiazate حيث أنه يسبب مرسب مع الفورمالديهايد.

فينوازوبايردين Phenazopyridine (Pyridium)

يستعمل مطهراً للمجاري البولية. يطرح بسرعة عن طريق البول، ولذلك تظهر نسبة منه في البول حيث مكان التأثير. كمية كبيرة من الجرعة تستقلب إلى الشكل غير الفعال، ولذلك، فإن الجرعة التي يجب أن تعطى كبيرة نسبياً.

بالرغم من أن الدواء يسبب تخفيفاً سريعاً لأعراض التهاب المجاري البولية مثل الألم عند التبول، كثرة التبول، إلاّ أن هذا التخفيف من الألم يعزى إلى التخدير الموضعي لهذا الدواء وليس لتأثيره ضد الجراثيم.

أعراضه الجانبية: تخريش في الجهاز الهضمي، يرقان، فقر دم.
ومن الجدير بالذكر أن هذا الدواء يلون البول باللون الأحمر الغامق.
الجرعات الكبيرة قد تؤدي إلى ظهور حصى في الكلى.

الجرعة: ٥٠ ـ ٢٠٠ ملغم ٣ إلى ٤ مرات يومياً عند الكبار بعد الأكل.
١٢ ملغم/كغم من وزن الجسم عند الأطفال بعد الأكل.

مضادات السل Antituberculosis Agents

مقدمة : Introduction :

داء السـل هو مرض معـدٍ يتسبب عن بعض أصنـاف بكتيريا من نوع Mycobacterium ، ومن أهم البكتيريا التي تسبب السـل في الإنسـان هي M.bouis, M.Tuberculosis ، ويمكن أن تصيب هذه البكتيريا الأجـزاء التنفسية. وبنـاءً على إحصائيات منظمة الصحة العالمية، هناك حوالي ١٥ ـ ٢٠ مليون حالة سل موجودة في العالم. وكل عام تظهر حوالي ٢ ـ ٣ مليون حالة جديدة، وحوالي ١ ـ ٢ مليون إنسان يموتون من السل كل عام. وأن حوالي ٧٥٪ من حالات السل موجودة في دول العالم الثالث، منها حوالي ٦ ملايين حالة في الهند وحدها.

تصنيف الأدوية المضادة للسل

Classification of Antituberculosis Drugs

أ ـ أدوية الخط الأول:

(INH) Isonicotonic acid hydrazide, Streptomycine
Thiacetazone. (PAS) Para aminosalicylic acid, Ethambutol, Rifampicin

ب ـ أدوية الخط الثاني: تستعمل في حالة وجود مناعة ضد أدوية الخط الأول:

Viomycine, Copreomycin, Morphazinamide, Pyrazinamide
Ethoinamide, Cycloserine, Kanamycine

أدوية الخط الأول 1st Line drugs

تستعمـل هذه الأدوية في بداية المـرض، حيث فاعليتهـا قوية ضد البكتيريا

المسببة للسل. وتعتبر هذه الأدوية ذات الاختيار الأول ضد السل. ومنها:

ستربتومايسين Streptomycine

لقد تم مناقشة هذا الدواء سابقاً. وفعاليته ضد السل أقل من INH . لا يستطيع أن يصل بتركيز فعال إلى داخل السائل المخي الشوكي. تظهر المناعة ضده في حوالي ٢ ـ ٣٪ من مرضى السل إذا استعمل لوحده بعد ٥ شهور تقريباً من بداية العلاج. أما إذا استعمل معه دواء آخر، فإن المناعة قد تتأخر لأكثر من سنة منذ بداية العلاج.

يجب أن يستعمل بحذر عند المرضى المتقدمين في السن، نظراً لسميته العالية على الكلى، ويستعمل في هؤلاء المرضى بجرعة ٠,٧٥ جم يومياً.

ايسونيازيد Isonicotinic Acid Hydrazide (INH), Isoniazid

من أحد أهم الأدوية وأقواها ضد جرثومة السل.

آلية الفعل:

إن آلية فعله غير واضحة بالتحديد، وإنما فرض أنه يفعل بأحد الآليات أو أكثر من واحدة من هذه الآليات:

أ ـ يثبط تكوين الطبقة الدهنية البروتينية لجدار الخلية البكتيرية.

ب ـ ترسيب الأيونات الموجبة ثنائية الشحنة والمهمة في عمليات استقلابية داخل الخلية البكتيرية.

ج ـ تثبيط تكوين RNA, DNA

يعتبر INH دواء قاتل للبكتيريا وفعال ضد البكتيريا الخاصة بالسل سواء كانت خارج أو داخل الخلية.

ظهور المناعة: إذا استعمل INH لوحده فإن المناعة تظهر سريعاً. ولكن يجب

عدم وقف الدواء في حالة فشله في إحداث نتائج جيدة ضد بكتيريا السل. بل يجب في هذه الحالة إضافة دواء آخر أو تغيير الدواء الثاني إن وجد.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي، ويبقى بتركيز فعال في الجسم مدة ٢٤ ساعة. كما أن امتصاصه منتظم من الجهاز الهضمي، وكامل بحيث تظهر تركيزات متساوية تقريباً من بعد الجرعة الفموية والجرعة الوريدية.

يتوزع بانتظام في جميع أنحاء الجسم، ويظهر في الكلى، العضلات، الطحال، الرئتين، الدماغ، الأمعاء، والجلد وكذلك يصل إلى اللعاب، الحليب، والسائل المخي الشوكي.

حوالي ٩٥ ـ ٩٧٪ من الجرعة يطرح عن طريق البول خلال ٢٤ ساعة. وأقل من ١٪ يخرج عن طريق البراز.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

بشكل عام INH دواء آمن، ولكن تظهر له بعض الأعراض التالية:

١ ـ عدم التحمل: تظهر على شكل حمى، طفح جلدي.

٢ ـ الجهاز العصبي الطرفي: يمكن أن يسبب التهاب الأعصاب الطرفية تؤدي إلى: تخدير طرفي، شلل في المكان المتأثر، ألم في الأماكن التي تغذيها الأعصاب، الارتعاش العصبي للأطراف.

٣ ـ على الجهاز العصبي المركزي INH ينبه الجهاز العصبي المركزي، ومن الممكن أن يؤدي إلى: تشنجات، اضطراب سلوكي يظهر على شكل الشعور بالنشوة والانبساط، وكذلك فقدان مؤقت للذاكرة (ابتعاد الأفكار عن الحقيقة).

٤ ـ متفرقات، جفاف في الفم، انحباس البول، وعسر هضم.

الجرعة: من ٢٠٠ ـ ٣٠٠ ملغم يومياً (٣,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم).

ريفامبسين Rifampicin (Rifadine, Rimactane)

يستخرج من الكائن الحي الذي يسمى Streptomyces mediteranie . فعال جداً ضد Staph, aureus وفعال بقدر مشابه لـ Erythromycine أو Lincomycine ضد Streptococcus . وتستطيع البكتيريا أن تكون مناعة بسرعة وبوقت مبكر ضد هذا الدواء. وأهم ما يميز الريفامبسين فعاليته ضد بكتيريا السل. وكذلك فهو فعال ضد بكتيريا من نوع Mycoboacleviun والتي عندها مناعة ضد المضادات الحيوية الأخرى.

آلية الفعل: Mechanism of action

يفترض أن يؤثر الريفامبسين بتثبيط انظيم RNA Polymerase الذي يعتمد في تكونه على DNA وبالتالي يوقف نمو الجينات البكتيرية.

هذا الدواء قاتل للبكتيريا Bactericidal ويعمل ضد كلاً من البكتيريا الموجودة داخل وخارج الخلية.

الامتصاص، التوزيع والانتشار Absorption, Distribution & Excretion

يمتص الريفامبسين بكفاءة من الجهاز الهضمي بعد جرعة مقدارها ٦٠٠ ـ ٩٠٠ ملغم، ½ ساعة قبل الأكل. يصل أعلى تركيز في الدم بعد ٢ ـ ٣ ساعات، ويبقى في الدم بتركيز فعال لمدة ١٢ ساعة على الأقل.

الطعام وكذلك PAS تتدخل في امتصاص الريفامبسين حيث يقللان من امتصاصه.

يستقلب الريفامبسين في الكبد إلى مركب يسمى Desacetyl rifampicin ، وهذا المركب أيضاً له نفس فاعلية Rifampicine ضد بكتيريا السل.

يطرح من الكلية وحوالي ٢٥٪ منه يطرح وهو فعال، وحوالي ٨٥٪ من الجرعة يرتبط مع بروتين الدم.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

عند أخذ الريفامبسين بصورة منتظمة، فإن آثاره الجانبية قليلة الحصول. وتظهر الأعراض الجانبية إذا أُخذ الريفامبسين بصورة غير منتظمة وبصورة متقطعة. وأهم أعراضه الجانبية:

- طفح جلدي
- انيميا تحليلية
- هبوط كلوي حاد يستدعي وقف العلاج فوراً وعدم إعطائه الدواء مرة ثانية.
- قلة Eosinophills
- قلة كريات الدم البيضاء.
- تلف الكبد القاتل.

من المفضل إخبار المرضى الذين يأخذون الريفامبسين بأن لون البول، اللعاب، المخاط، الدمع، العرق يصبح لوناً أحمر برتقالي.

يعطى الريفامبسين بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. وهناك عند استعمال ريفامبسين ٤٥٠ ـ ٦٠٠ ملغم يومياً مع INH ٣٠٠ ملغم يومياً. أقوى وأشد فتكاً ضد البكتيريا من استعمال Streptomycine و Rifampicin

* Pyrazinamide

من مشتقات Nictenamide . وهو دواء تخليقي يقضي على العصيات وهي في الطور الساكن، وفي داخل الخلايا، ولا يعطى لوحده، وإنما مع أدوية السل الأخرى.

الحركة الدوائية:

يمتص من القناة الهضمية ويتوزع على أنسجة الجسم، ويستقلب في الكبد، ويطرح مع البول.

الجرعة: ٢٠ ـ ٣٠ ملغم/كغم عن طريق الفم.

شكله الصيدلاني: ٥٠٠ ملغم حبوب Tab .

آثاره الجانبية:

ـ ألم في المفـاصـل يشبه النقرس إلّا أنه يصيب المفاصل الكبيرة والصغيرة على السواء، وذلك لأنه ينافس حمض اليوريك على الطرح الفعال مما يزيد نسبة Uric acid في الدم، ولهذا السبب غالباً ما يعطى كمسكن لألم المفاصل.

ـ التهاب الكبد، ويظهر عند استخدام الدواء بجرعة عالية حيث يشكو المريض من فقدان الشهية والغثيان.

ايثامبيوتول Ethambutol

فعال ضد بكتيريا من نوع Mucobacterium والتي غالباً ما تكون عندها مناعة ضد: Ethoinamide, Streptomycine, PAS ، يثبط من تصنيع RNA في البكتيريا.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

حوالي ٧٠٪ من الجـرعـة المأخوذة تمتص من الجهاز الهضمي وتدخل إلى كريات الدم الحمراء، وتصل إلى السائل المخي الشوكي.

حوالي ٥٠٪ من الجـرعة المأخوذة تطرح عن طريق البول خلال ٢٤ ساعة، وحوالي ١٠٪ من الجرعة. يستقلب في البول.

الأعراض الجانبية:

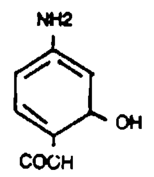
من الممكن أن ينتج هذا الدواء: ترنح، ضعف في العضلات، فقدان للبصر، تنفس بصعوبة.

كل تلك الأعراض تظهر عند القرود. أمّا بالنسبة للإنسان، فإن الأعراض تبدأ في عدم اتضـاح الرؤيا يتبعها قلة حدة البصر، وكذلك ضعف في تمييز الألوان،

وخاصة عدم المقدرة على معرفة اللون الأخضر. تختفي هذه الأعراض عند وقف الدواء.

حامض أمينوساليساليك Para Amino Salicylic acid (PAS)

هذا مركب تصنيعي بالكامل. له تأثير مانع لنمو وتكاثر البكتيريا، إلاّ أن فعاليته أقل بكثير من INH و Streptomycine ، ويستعمل غالباً مضافاً إلى دواء آخر قوي ليعطي مفعولاً تآزرياً.



آلية الفعل : Mechanism of action

يعمل PAS بالتدخل في إمكانية الخلية لاستعمال PABA . حيث أن PABA يبطل مفعوله. تعمل السلفوناميدات أيضاً على نفس آلية العمل إلاّ أنها غير فعالة في مرضى السل.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص PAS من الجهاز الهضمي.

حوالي ٥٠ ـ ٦٠٪ من الدواء يرتبط مع بروتين الدم. ويتوزع بانتظام إلى خلايا الجسم، إلاّ أن اختراقه للسائل المخي الشوكي نادراً. يستقلب بالأستلة، ويطرح من البول.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

أ ـ عدم التحمل: تظهر على شكل حكة، طفح جلدي.

ب ـ على الجهاز الهضمي : تخريش مخاطية الجهاز الهضمي، فقدان الشهية، غثيان، حموضة، ألم في البطن، إسهال. أحياناً قد يسبب قرحة ونزيف معوي، ومن الممكن التقليل من هذه الآثار بإعطاء الدواء بعد الأكل أو أخذ معه مضاد للحموضة أو حليب.

ج ـ على الدم : من الممكن أن يسبب قلة عدد كريات الدم البيضاء، فقر الدم، قلة كريات الدم غير المحببة، قلة الصفائح الدموية.

د ـ متفرقات : ١) ظهور الدم في البول وظهور البروتين في البول.
٢) خروج كميات كبيرة من الأملاح والماء من الجسم.
٣) فشل كلوي حاد.

من بين Streptomycine, PAS, INH يعتبر BAS أكثرها فعالية وأغلاها سعراً.

الجرعة : جرعة PAS ١٠ ـ ١٥ جم يومياً على ٣ دفعات.

اثيونمايد Ethionamide

يعتبر هذا الدواء من أدوية الخط الثاني في علاج مرض السل، ويشابه في تركيبه الكيميائي INH . وهذا الدواء فعال جداً ضد بكتيريا السل التي عندها مناعة ضد أدوية الخط الأول، كما أنه فعال سواء كانت البكتيريا داخل الخلية أو خارجها.

ويفترض أنه يعمل على تثبيط تكوين بروتينات الخلية.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص بسهولة وبسرعة من الجهاز الهضمي. ويعتبر هذا الدواء بأنه مهيج للجهاز الهضمي ويستطيع أن يخترق إلى السائل المخي الشوكي.

الأعراض الجانبية :

١ ـ يمكن أن يظهر طفح جلدي، صلع.

٢ ـ التهاب الأوعية الدموية الطرفية (Purpura)

٣ ـ حساسية ضد الدواء.

٤ ـ اضطرابات هضمية تحصل مع معظم مستعملي هذا الدواء.

٥ ـ اضطرابات على الجهاز العصبي مشابه لتلك التي تظهر مع INH

٦ ـ اضطرابات في الغدد الصماء، حيث أنه يمكن أن يسبب كبر الصدر عند الرجال، ونزيف عند النساء، وعقم عند كل من الرجال والنساء، وصعوبات في التحكم في زيادة السكر في الدم عند مرضى السكري.

الجرعة: Dosage : موجود على شكل حبوب ١٢٥ ملغم و ٢٥٠ ملغم. والجرعة اليومية ١ جم يومياً على جرعات متفرقة. وبالنسبة للتقليل من الاضطرابات الهضمية يمكن إعطاؤه بجرعة ٢٥٠ ملغم مرتين يومياً لمدة أسبوعين، ومن ثم زيادة الجرعة تدريجياً كل أسبوعين حتى نصل إلى الجرعة المناسبة.

الوحدة الحادية عشرة

مضادات الأميبا

Chemotherapy of Amoebiasis

مضادات الأميبا

Chemotherapy of Amoebiasis

مقدمة Introduction

يعتبر داء الزحار الأميبي داءً معدياً يسببه الكائن الأولي Protozoa ومن أشهر هذه الكائنات الأولية هو Entamoeba Histolytica . ويصيب هذا الكائن الحي بدرجة أولى القولون، ولكن أحياناً أعضاء أخرى قد تتأثر بهذه الأميبا مثل: الكبد، الرئة، الدماغ. وقد يؤدي مرض الزحار في الأمعاء إلى تقرح الأمعاء.

تصنيف مبيدات الأميبا حسب الاستعمال العلاجي

Classification of Antiamebic Agents

أ ـ أدوية تستعمل في حالات الأميبا المعوية، مثل:

Kurchi, Chlorphenoxamide, Diloxanide, Antibiotics, Pentavalent Organic arsenicals, Halogenated oxyquinolines, Emetine bismoth iodide

ب ـ أدوية تستعمل في كل من الأميبا المعوية والأميبا خارج المعوية، مثل:

Phanquone, Metronidazole, Dehydroemetine, Emetine

ج ـ أدوية تستعمل في حالات الأميبا خارج المعوية، مثل:

Chloroquine

تصنيف مبيدات الأميبا حسب التركيب الكيميائي :

أ- مجموعة الأميتين Emetine group ، مثل :

Emetine bismuth iodid, dehydroemetine, Emetine

ب - مشتقات كينولين Quinoline derevatives

١ - Halogenated dioxyquinelines مثل : Di-iodohydroxyquinoline

٢ - 4-aminoquinoline مثل : Amodiaquine, Chloroquine

ج - مركبات الزرنيخ العضوية الخماسية Pentovalent Organic arsenicals مثل :

Glycobiarsol, Carbarsone

د - المضادات الحيوية Antibiotics مثل :

Fumagillin, Tetracyclines, Paramycine

هـ - متفرقات Miscellaneous مثل :

Kurchi, Phanquone, Niridazole, Chlorphenoxamide, Diloxanide, Metronidazole

الأميتين Emetine

الأميتين هو عبارة عن قلويد من قلويدات نبات عرق الذهب Ipecac . يستخرج من جذر نبات Cephalis ipecacuhana .

الأثر ضد الأميبا :

الأميتين له تأثير قاتل ضد Trophozoites وتأثير قليل ضد Cysts . ويعتبر هذا الدواء من الأدوية ذات السمية العالية .

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

للأميتين طعم مر، ويمتص من الجهاز الهضمي، ولكن نظراً لكونه مخرش

شديد للجهاز الهضمي، فيعطى حقناً في العضل. يرتبط بقوة مع بروتينات الدم، ويتركز بكميات كبيرة في الكبد والكلية والطحال. يطرح ببطء من البول مما يؤدي إلى تراكمه في الجسم وظهور الأعراض الجانبية له.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

أ ـ **التخريش الموضعي**: تظهر هذه الأعراض إذا أُعطي الدواء تحت الجلد، بينما يقل ظهورها عند الحقن العضلي، وتتمثل هذه الأعراض في ألم موضع الحقن، احمرار المنطقة وحساسيتها، تصلب وضعف العضلات، ونادراً تدمّل.

ب ـ **اضطرابات الجهاز الهضمي**: تظهر بشكل مباشر وسريع عند أخذ الدواء فموياً، إلّا أنها أيضاً تظهر عند الحقن. وهذه الأعراض تتمثل في غثيان، قيء، إسهال، صداع، نعاس.

ج ـ **اضطرابات الجهاز القلبي الوعائي**: من أهم الأعراض الجانبية لهذا الدواء هي تلك التي تسبب اضطرابات على الجهاز القلبي الوعائي، ومن هذه الاضطرابات: سرعة نبضات القلب، ألم في عضلة القلب، انخفاض الضغط، التهاب في طبقات عضلة القلب، تغيير في تخطيط القلب ECG

للتخفيف من هذه الأعراض، يجب إجبار المريض بلزوم الفراش أثناء فترة العلاج وعدم تعريضه إلى العمل الشاق الجسماني والنفسي لمدة ٣ أسابيع من وقف العلاج.

د ـ **متفرقات**: من الممكن أن تسبب ضعفاً عاماً، ألماً عاماً، حساسية العضلات، وخاصة عضلات الرقبة والأطراف.

يجب تجنب هذا الدواء في مرضى القلب والفشل الكلوي.

داي ايودو هيدروكسي كونيولين Diiodo hydroxyquinoline

هذا الدواء فعال ضد الأميبا وقاتل لها. وكذلك فعال ضد Trophozoit وكذلك

ضد Cysts إلاّ أن فعاليته ضد الأول أكثر وأكبر من فعاليته ضد الثاني. ولكنه غير فعال ضد الأميبا خارج الأمعاء.

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص بكفاءة من الجهاز الهضمي، ويطرح عن طريق البراز، وبالتالي تأثيره ضد الأميبا في الغالب موضعي.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

هذه قليلة الظهور وغير عامة. وأحياناً قد يسبب هذا الدواء: غثيان، قيء، إسهال، قشعريرة، حمى، طفح جلدي.

الجرعة Dosage

موجود على شكل حبوب بتركيز ٣٠٠ ملغم، ويعطى بجرعة ٦٠٠ ملغم ثلاث مرات يومياً لمدة ٢٠ يوماً. ويمكن أن تعاد الجرعة بعد ٢ ـ ٣ أسابيع.

باروميسين Paromycin

هذا المضاد الحيوي ينتجه الكائن الحي Streptomyces rimosus ، له نفس مجال مفعول Neomycine وسميته. وكذلك ما يميز هذا الدواء عن بقية الأمينو جلايكوسيدات بأنه فعال في كل من الأميبا الحادة والأميبا المزمنة. يعطى بجرعة ٢٥ ملغم/كغم من وزن الجسم على دفعات يومياً لمدة ٥ أيام.

يكون امتصاصه قليلاً من الجهاز الهضمي. وهو لذلك قليل الفعالية ضد الأميبا خارج الأمعاء، كما أنه أحياناً قد يكون فعالاً ضد Taeniasis

دايلوكسانايد Dialoxanide (Furamide)

هذا الدواء قاتل فعال ضد الأميبا المسببة لعدوى الأميبا المعوية المزمنة. وهذا

الدواء غير فعال وذو فائدة قليلة في حالات الأميبا خارج الأمعاء.

يمتص هذا الدواء بنسبة ٧٠ ـ ٩٠٪ من الجهاز الهضمي. ويطرح عن طريق البول بعد ٤٨ ساعة من الجرعة.

يعتبر هذا الدواء قليل الأعراض الجانبية، ويمكن أن يسبب أحياناً اضطرابات في الجهاز الهضمي وخاصة التخمة، والغازات، وطفح جلدي.

هذا الدواء موجود على شكل حبوب بتركيز ٥٠٠ ملغم، ويعطى بجرعة ٥٠٠ ملغم ٣ مرات يومياً. لمدة ١٠ أيام.

كلوروكوين Chloroquine

هذا المركب بالإضافة إلى مفعوله ضد الأميبا، فإنه أيضاً فعال ضد الملاريا.

هو مبيد للأميبا وللمشعريات و Giardia ولا يؤثر في الفطريات أو الديدان.

الحركة الدوائية:

يمتص من القناة الهضمية من الجزء العلوي من الأمعاء، وينتشر في معظم أنسجة وسوائل الجسم خاصة الكبد، ويطرح مع البول بدون استقلاب، لذا يفيد استخدامه في علاج داء المشعريات التناسلية عند الجنسين، ويفضل استخدام العلاج للزوجين إذا حدث وأصيب أحدهما.

الجرعة: ٢٥٠ ملغم ٣ مرات يومياً بعد الأكل لمدة أسبوع وتعاد الجرعة إذا لزم الأمر بعد شهر من استخدامه.

استخدامه:

في علاج الزحار الأميبي (نوع من الإسهال، ويتم التعرف عليه عن طريق أخذ عينة من البراز وزرعه)، وخراج الكبد الأميبي حيث يعطى بجرعة ٥٠٠ ملغم ٣ مرات يومياً لمدة ١٠ أيام، كذلك في علاج داء Giardia حيث يعطى ١ غم يومياً لمدة ٣

أيام، وأيضاً في علاج داء المشعريات المهبلي حيث يعطى بشكل تحاميل مهبلية ٥ ملغم مرة يومياً.

آثاره الجانبية:

فقـدان الشهية، اضطرابات هضمية، مغص، صداع، طفح جلدي، وعسر البول، طعم معدني في الفم.

ملاحظة: قد يغير لون البول للون البني المحمر.

يمتص هذا المركب كلياً من الجهاز الهضمي، ولذلك فهو فعال بشكل كبير ضد الأميبا خارج الأمعاء، وفعاليته ضد الأميبا في الأمعاء قليلة.

يتركز بشكل كبير في الكبد، ولذلك فهو ذو فائدة قصوى في علاج الالتهاب الأميبي الكبدي. فعاليته أقل من Emetine ولكنه أكثر أماناً من الأميتين.

ميترونيدازول Metronidazole (Flagyl)

إن هذا الدواء هو الاختبار الأول في علاج الديزنطاريا الأميبية، أو علاج عدوى الأميبا بأي شكل من أشكالها حيث أنه فعال ضد كل من شكل من أشكالها حيث أنه فعال ضد كل من شكلي الأميبا Cysts, Trophozoite . وكذلك فهو فعال في جميع مراحل الأميبا السريرية.

خلو هذا الـدواء من الأعـراض الجانبية الخطيرة يجعله الاختيار الأفضل في معالجة هذا الداء، وخاصة عند المرضى الذين لا يستطيعون أخذ Emetine لأعراضه الجانبية.

وفي علاج الأميبا المعوية، فإننا نحتاج إلى جرعة أكبر من علاج الأميبا خارج المعوية.

كذلك يسبب هذا الدواء نقصاً في فيتامين B (B complex) . ولذلك من المفضل إعطاء Vit BX معه، وخاصة عند الاسعمال لفترة طويلة.

الوحدة الثانية عشرة

مبيدات الملاريا

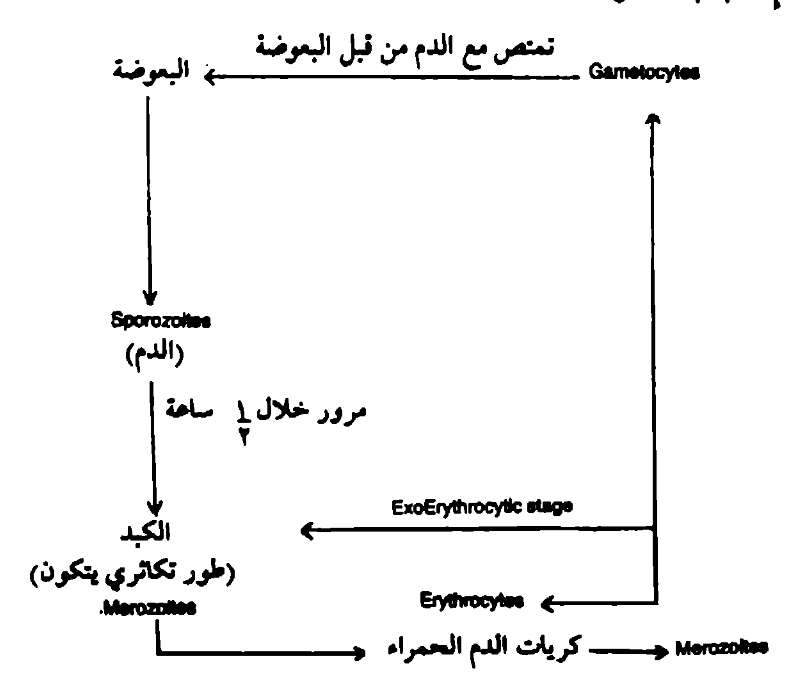
Antimalarial Agents

مبيدات الملاريا

Antimalarial Agents

مقدمة Introduction

تتسبب الملاريا من صنف البلازموديوم Plasmodium Malaria ، ويتصف هذا المرض بالحمى والقشعريرة، وفقر الدم، وكبر حجم الطحال. يشخص حوالي ١٥٠ مليون حالة ملاريا سنوياً، وتكثر الإصابة بهذا المرض في المناطق التي تكثر فيها المستنقعات. وقد تم القضاء على الجرثومة المسببة لهذا المرض نهائياً من الأردن. لذا فالإصابة به معدومة.



من المعروف أن ناقلات المرض هي أنثى بعوضة الأنوفوليس، ويمكن أن ينتقل المرض عن طريق نقل الدم، وكذلك من الأم الحامل إلى الجنين.

عندما تلسع البعوضة الإنسان، فإنها تفرغ في دمه عدد كبير من سبوروزايت Sporozoites . تختفي هذه المخلوقات بسرعة من الدم، وتهاجم الكبد حيث تنمو وتبدأ في طور التكاثر. تسمى هذه المرحلة PreErythrocytis ، وغالباً ما تكون مدة هذه المرحلة من ٥ ـ ٧ أيام، ولا يظهر على المريض أي أعراض خلال هذه الفترة.

في نهاية هذه المرحلة تنفجر الخلايا الموبوءة Schizont وتحرر بضعة آلاف من الميروزايت Merozoites في الدم. وتهاجم هذه المخلوقات كريات الدم Erythrocytes وفيها تنمو وتتكاثر أيضاً، وتكون (Erythrocytic schizont) . ويسمى صغار الميكروب داخل الاريثروزايت بـ Trophozoites . وأخيراً تنفجر خلايا الدم Erythrocytes الموبوءة، وتسبب تحرر آلاف من الميروزايت إلى الدم مرة أخرى. ويتصاحب مع انفجار الاريثروزايت وجبات الحرارة والقشعريرة التي تظهر على المريض.

وهكذا تهاجم الميروزايت خلايا دم Erythrocytes جديدة، وتبدأ الكرة من جديد.

ولكن هناك قسم من الميروزايت تهاجم خلايا الكبد مرة أخرى، وتدخل مرحلة التكاثر، وتسمى هذه المرحلة بمرحلة Exoerythrocytic stage . وهذه المرحلة هي المسؤولة عن عودة المرض مرة أخرى.

بعض من الميروزايت تدخل في طور النضوج إلى خلايا تسمى Microgametocytes (الذكرية) و Macrogametocytes (الأنثوية). وهذين المخلوقين يمتصا مع الدم بواسطة بعوضة الأنوفوليس.

تصنيف مبيدات الملايا Classification of Antimalarials

يمكن تصنيف مبيدات الملاريا بطريقتين مختلفتين:

أ ـ تصنيف مبيدات الملاريا حسب الاستعمال العلاجي:

من الممكن تقسيم هذه الأدوية حسب استعمالها العلاجي والسريري إلى كل من:

١ ـ الواقيات الحقيقية True Causal Prophylactics

هذه الأدوية التي تقتل Sporozoites قبل مهاجمتها لخلايا الكبد. وللأسف لا يوجد أدوية تقوم بهذه المهمة لحد الآن.

٢ ـ الواقيات الفعلية Causal Prophylactics

هذه الأدوية تهاجم Sporozoitets داخل خلايا الكبد الموبوءة، وتمنع من تكاثرها هناك، وبذلك تمنع من وصول المرض إلى خلايا الدم.

من هذه الأدوية: Proquanil, Pyrimethamine, Primaquine

٣ ـ المثبطات Suppressives

تثبط هذه الأدوية من نمو وتكاثر الميروزايت داخل كريات الدم Erythrocytes وبذلك تمنع هذه الأدوية انفجار الاريثروزايت، وبالتالي تمنع وجبات الحمى والقشعريرة المصاحبة لانفجار خلايا الدم.

من هذه الأدوية:

Pyrimethamine, Proquanil, Mepacrine, 4-Amino quinolines, Quinine

٤ ـ قاتلات المسبب Radical Curatives

تبيد هذه الأدوية الميروزايت الموجودة في داخل كريات الدم Erythrocytes ، وكذلك تلك الموجودة داخل خلايا الكبد ExoErythrocytes

من هذه الأدوية : Primaquine, 8-Aminoquinolines

ب ـ تصنيف مبيدات الملاريا حسب التركيب الكيميائي :

من الممكن تصنيف أدوية الملاريا حسب تركيبها الكيميائي إلى كل من :

١ ـ قلويدات الكينا Cinchona Alkaloids مثل : Quinine

٢ ـ مشتقات ٤ أمينوكونيولين 4-Aminoquinolines مثل :
Amodiaquine, Hydroxychloroquine, Chloroquine

٣ ـ مشتقات ٨ أمينوكونيولين 8-Aminoquinolines مثل :
Pentaquine, Pamaquine

٤ ـ مشتقات الأكردين Acridines مثل : Mepacrine

٥ ـ ثنائية الجوانيد Biquanides مثل :
Pamoate, Cycloquanil, Chlorproquanil, Proquanil

٦ ـ Diaminopyrimidines مثل : Pyrimethamine

٧ ـ متفرقات : مثل : Sulfones, Sulfonamides

الكلوروكوين Chloroquine

أكثر الأدوية المستعملة في حالات الملاريا .

آلية الفعل Mechanism of action

افترض أن الكلوروكوين تثبط من امتصاص ايونات الفوسفات Phosphate Ions في RNA و DNA العائد لخلية البلازموديوم .

الآثار الدوائية Pharmacological actions

١ ـ يقتل هذا الدواء الميروزايت داخل خلية الدم Erythrocytes ، وكذلك فعال ضد Gametocyte لبعض أنواع البلازموديوم .

٢ ـ له فعالية أيضاً ضد Taenia ، وبعض أنواع الأميبا.

٣ ـ له تأثير مضاد للالتهاب الروماتزمية كما أن له تأثيرات مضادة للهستامين، وتأثير تخديري موضعي.

٤ ـ له تأثير مثبط لعضلة القلب.

٥ ـ إذا أعطي بجرعات كبيرة قد يؤدي إلى استرخاء العضلات اللاإرادية.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص بالكامل من الجهاز الهضمي. يتركز الدواء بكثرة في: الكبد، الطحال، الكلية، ويمكن أن يصل الدماغ والنخاع الشوكي.

يستقلب الكلوروكوين في الكبد ونواتج الاستقلاب أيضاً له تأثير ضد الملاريا.

الأعراض الجانبية Adverse reactions

يعتبر الكلوروكوين دواء آمن إلى حد ما، ولكن إذا أُخذ بجرعات كبيرة ولمدة طويلة يمكن أن يحدث بعض الأضرار السمية مثل:

أ ـ عدم التحمل: يظهر على شكل طفح جلدي، احتكاك، تحسس للضوء.

ب ـ يمكن أن يحدث فقدان التكيف في العين مع عدم وضوح الرؤيا، ضيق في الأوعية الدموية المغذية للشبكية، تبقع الشبكية ببقع سوداء زرقاء.

ج ـ تثبيط Wave T في تخطيط القلب.

د ـ إذا أُعطي للمرأة الحامل من الممكن أن يسبب تخلفاً عقلياً وتشنجات في المولود.

هـ ـ الحقن الوريدي لهذا الدواء يسبب الموت أحياناً للفشل في التنفس وفي القلب.

الكونين Quinine

هذا القلويد يستخرج من قشرة جذع شجرة الكينا، وهو من الأدوية القديمة جداً المستعملة في علاج الملاريا. وعادت شهرته ثانية بعد أن تم اكتشافه بفعالية ضد مرض الملاريا المقاوم ل كلوروكوين في فيتنام.

الآثار الدوائية Pharmacological actions

أ ـ يعتبر الكونين من مبيدات Schizonts ويستعمل كمثبط لانفجار الخلية الدموية، وليس له أي تأثير ضد Sprozoites .

ب ـ يعتبر هذا الدواء بأنه سام للبروتوبلازم حيث أنه يثبط من كثير من التفاعلات الأنظيمية داخل الخلية الإنسانية.

ج ـ له أيضاً تأثير تخديري موضعي.

د ـ يقلل من توصيل نبضة القلب وكذلك من استثارتها.

هـ ـ الحقن الوريدي يسبب انخفاض ضغط الدم.

و ـ له طعم مر، واستعمل قديماً كفاتح للشهية.

ز ـ له تأثير تسكيني وخافض للحرارة لكنه قليل.

ح ـ ينبه العضلات اللاإرادية ويسبب استرخاء العضلات الإرادية.

الامتصاص، التوزيع، الاطراح Absorption, Distribution & Excretion

يمتص بالكامل تقريباً من الجهاز الهضمي. يستقلب في الكبد وناتج الاستقلاب. يطرح عن طريق البول.

الأعراض الجانبية Adverse reactions

من أهم أسباب فقدانه لشهرته القديمة هو تأثيره الضار والذي غالباً ما يكون ناتجاً عن زيادة الجرعة، ومن أهم أعراضه الجانبية:

أ ـ منتظم الكينا Cinchonism (Cinchomism Syndrome) :

يظهر هذا المنتظم عند استعمال الكوينين بجرعات عالية ولمدة طويلة. وعند كون هذا المنتظم خفيفاً تظهر الأعراض وهي صوت في الأذن مثل رنين الجرس (رنين الأذن)، غثيان، صداع، عدم اتضاح الرؤيا. وفي حالاته الشديدة تظهر الأعراض على شكل طنين في الأذن، الطرش، الدوخة، وعدم اتضاح رؤية الألوان، وفي حالات التسمم الشديدة جداً يظهر على المريض طفح جلدي، صداع، حرارة، قيء، ارتباك، برودة الجلد، ازرقاق الجلد، فشل التنفس، وأخيراً الموت.

ب ـ أعراض خصوصية Idosyncrasy :

هذه الأعراض مشابه لمنتظم الكينا، ولكن تظهر مع جرعات دوائية معروفة. وأكثر هذه الأعراض ظهوراً هو: احمرار الجلد، وحكه في جميع أنحاء الجسم.

جـ ـ حمى الماء الأسود Black Water Fever :

يتميز هذا المرض في انحلال كريات الدم الحاد، ظهور الهيموجلوبين في البول، حمى وأحياناً قد تتطور إلى فشل كلوي حاد. وفي الحالات الشديدة قد يظهر موت موضعي لخلايات الكبد. وقد تظهر هذه الحمى خلال مدة المرض نفسه.

د ـ عدم انتظام دقات القلب، خراب الكلية الحاد، وظهور الدم في البول.

بريما كوين Primaquine

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

ـ فعال ضد الميروزايت قبل دخولها إلى خلايا الدم Erythrocytes ، وكذلك ضد Gametocytes ولذلك فهو لا يصلح لأن يثبط انفجار خلايا الدم الأرثيروزايت. ولكن ممكن إعطاءه مع دواء مثبط ويكون مع دواء مثبط أفضل علاج للملاريا.

الأعراض الجانبية Adverse Reactions

- ألم معدي ومغص في الأمعاء ومن الممكن التخفيف منها إذا أخذ الدواء بعد الأكل أو مع مضادات الحموضة.

- فقر الدم الخفيف، قلة عدد كريات الدم البيضاء، وظهور الميثوموجلوبين في الدم. ويمكن أن يسبب نزيف في الأورده.

* Mepacrine

استخدامه قليل لأنه يؤدي إلى تصبيغ أنسجة وسائل الجسم للون الأصفر.

* **الحركة الدوائية:** امتصاصه جيد وأيضاً توزيعه جيد، يستقلب في الجسم ويطرح مع البول وكان يستخدم لغايات أخرى كعلاج الدودة الشريطية وعلاج Giardia وداء الذئبه المزمن وعلاج المشعرات Trichomonus

بايريمثامين Pyrimethamine (Daraprim)

التأثير الدوائي Pharmacological Actions

له تأثير قاتل لِـ Schizontes وكذلك فعال ضد الميروزايت قبل دخولها لخلية Erythrocytes وليس له تأثير ضد Gametocytes . ولكن مثل Proquanil يمنع نضوج Gametocytes في جسم البعوضة. هذا الدواء أقوى من Proquanil ولقد سجلت حالات مناعة ضده. وكذلك يوجد مناعة متشابكة بينه وبين Puoguanil .

تزيد من مفعوله ضد الملاريا إذا استعمل مع السلفوناميدات.

الامتصاص، التوزيع، الأطراح Absorption, Distribotion, Excretion

إذا استعمل بجرعات علاجية فالدواء آمن إلى حد ما. ولكن إذا زادت الجرعة فإنه يظهر فقر دم مشابه لفقر الدم الناتج عن نقص Folic acid . وكذلك يسبب ندرة

Thrombocytes في الدم وقلة عدد كريات الدم الغير محببه .

* ملاحظات عامــة :

- العلاج المفضل للنوبات الحادة هو Chlorquine أما للوقاية فتعطى Pyrimethamine مع مركبات السلفا أو Primaqune أو Chloroquine أو Pyrimethamine .

- للوقـاية غالبـاً يعـطىٰ للمريض Primaqune ١٥ ملغم في اليوم قبل يوم من التوجه للمناطق الموبوءة ونستمر في العلاج لمدة شهر بعد رجوعه من المناطق الموبوءة .

الوحدة الثالثة عشرة

طـاردات الديـدان

Anthelmintics

طــاردات الديــدان

Anthelmintics

العـدوى بالـديدان إحـدى أهم المشـاكل الصحية العالمية والتي يقدر عدد المصابين بها بالملايين وخاصة في دول العالم الثالث. بالاضافة للظروف المحيطة في دول العـالم الثـالث وخـاصة المناطق الريفية فإن الفقر، الجهل، وعدم توفر المـرافق الصحية الجيدة، وندرة المياه النقية الصالحة للشرب تساعد في صعوبة القضاء على هذه الأمراض. ومن أشهر الديدان الملاحظة هي :

Filarial Worm, Quinea Worms, Tape Worms, Thread Worms, Hook Worms, Round Worms .

الديدان الطفيلية Helminths : الديدان الطفيلية : وهي كائنات حية عديدة الخلايا أو متعددة الخلايا تحتوي على ثلاث طبقات وتتصف بالتشابه النصفي .

Anthelmintics : وهذه أدوية تستعمل في علاج المريض بالتخلص من هذه الديدان .

الدودة الوحيــدة

علاج الإصابة بالدودة الشريطية Drug Therapy of Tape Worm

تنتقل هذه العدوى عند أكل لحوم البقر أو لحوم الخنازير الموبوءة، ويمكن تفاديها بعدم أكل اللحمة المشكوك في أمرها. من الأدوية المستعملة لعلاج حالات الإصــابــة بهــذه الــديدان هي Male Fern, Dichlorophen, Paromycine, Niclosamide, Chloroquine, Mepacrine .

نكلوسمايد Niclosamide (Yomesan)

إن هذا الدواء هو قاتل للديدان Vermicidal ، وبعد العلاج بهذا الدواء فإن بقايا قطع الـديدان الميتـة يتم هضمهـا بواسطة أنزيمات الجهاز الهضمي ومما يجعل تمييزها صعباً. ويمكن الحكم على فعالية الدواء بغياب بيض هذه الديدان في البراز لمـدة ٣ ـ ٤ شهـور من بعـد العـلاج. ولكي تمنـع هضم مخلفات الديدان من الضروري إعطاء مسهل بعد ١ـ٢ ساعة من أخذ الدواء.

ومن أهم مميزات هذا الدواء خلوه من الأعراض الجانبية الخطيره وذلك لكونه لا يمتص. وفي علاج Taeniasis يعطى المريض أكلاً خفيفاً لمدة ٢ يوم ويصوم اليوم الثالث، وفي ذلك اليوم أي صباح اليوم الثالث يعطى ٢ حبة من الدواء (١ جم) على معدة فارغة وهذه الحبوب تأخذ مضغاً وذلك للتأكد من خلط الدواء جيداً في الأمعاء. وبعد ساعة يعطى ٢ حبه أيضاً (١ جم). وبعد ذلك ب ٣٠:١ ساعة يعطى مسهل ملحي.

الجرعة للأطفال هي ١ جم للأطفال من ٢ـ٨ سنوات و ½ جم للأطفال أقل من ٢ سنة.

علاج الإصابة بالدودة الدائرية (الاسكارس) Drug Therapy of Roundworm

البايبرزين Piperazine

لقـد جرب هذا الدواء في علاج مرض النقرس وذلك لقوته في إذابة حامض اليوريك Uric acid ولقد وجد بأنه فعال جداً ضد دودة الاسكارس وكذلك ضد الدودة السوارية Oxyuriasis .

يسبب شللاً في عضلات هذه الديدان وهذه النيدان المشلولة يصبح من السـهل إخراجها من الأمعاء عن طريق حركة الأمعاء التموجية. كما أن الدراسات الأخيرة أثبتت أن البايبرزين يغلق الانقباضات في عضو الاسكارس الناتجة عن استيل كولين.

لذلك فإن الديدان المطرودة من الأمعاء تكون مشلولة وليست ميتة.

يعتبر البايبرزين من الأدوية الآمنة ويمكن أن يظهر أعراضه الجانبية إذا زادت الجرعة وتتمثل في غثيان، قيء، إسهال وحكة. ويمكن أيضاً أن تتسبب في دوار.

وللعلاج من دودة الاسكارس فيعطى الكبار بجرعة ٥ جم. أو ممكن أيضاً إعطاء المريض ٣ ـ ٣,٥ جم يومياً لمدة ثلاثة أيام متتالية. أما الأطفال فيعطوا جرعة ٧٥ملغم/ كغم. وكذلك صيام يوم مطلوب قبل الدواء. ويفضل إعطاء الدواء مساءً بعد صيام اليوم وثاني يوم صباحاً يعطى مسهل ملحي.

بايرنتيل بالموايت Pyrantel Palmoate

إن هذا الدواء فعّال جداً ضد الدودة الدائرية وله فعالية أيضاً ضد الدودة الصنارية (الشصية) Hook worm. وفي علاج الاسكارس يعطى بجرعة واحدة بمقدار ١٠ملغم/ كغم. وبالنسبة للدودة الشصية فإنه يعطى بنفس الجرعة وعلى مدى ثلاثة أيام متتالية.

ومن أعراضه الجانبية، سد الشهية، غثيان، قيء، إسهال، ألم بطني، صداع، مفاس، وارتفاع نسبة S.G.O.T (أنزيم يدل على سلامة عضلة القلب والكبد).

موجود هذا الدواء على شكل شراب ويحتوي على ٢٥٠ ملغم/ ٥ملل.

ميبندزول Mebendazole (Bendazole, Vermox)

إن هذا الدواء واسع المفعول ضد الديدان. فهو فعّال ضد دودة الاسكارس وكذلك الديدان المعوية قصيرة الذيل (Enterobiasis)، وكذلك ضد الدودة الأصبحية أو الكرباجية أو شعيرية الذيل (Trichuriasis)، وكذلك فعّال ضد الدودة الصنارية أو الشصية (Hook worm). وكذلك فعّال ضد الدودة الشريطية.

الدواء يصل ببطء وقد يأخذ من ٢ ـ ٣ أيام لطرد الديدان من الجسم. وأما

أعراضه الجانبية فهي قليلة وتتمثل في ألم بطني، غثيان، واسهال وكذلك يعطى بجرعة ١٠٠ ملغم مرتين يومياً لمدة ٣ أيام.

Pinworm ـ الديدان الخيطية ١٠٠ ملغم جرعة واحدة تكرر بعد أسبوعين.

Tapeworm ـ الدودة الشريطية ٢٠٠ ملغم مرتين يومياً لمدة ٣ أيام تكرر بعد أسبوعين.

بقية الديدان ـ ١٠٠ ملغم مرتين يومياً لمدة ٣ أيام تكرر بعد أسبوعين.

الديدان المعوية قصيرة الذيل: حبة واحدة مساءً تكرر بعد ٢ ـ ٤ أسابيع.

آلية العمل: يمنع امتصاص الجلوكوز من قبل الدودة وبذلك يمنعها من الحصول على الطاقة اللازمة لعملياتها الحيوية.

علاج حالات الإصابة بالدودة الصنارية (الشصية) Drug Therapy of Hook Worm

هناك العديد من الأدوية التي تستعمل في علاج هذا النوع من الديدان منها:

Bitoscanate, Tetrachloroethylene, Bephenium Hydroxynaphthoate

البيفينيوم Bephenium Hydroxynaphthoate (Alcopar)

هذا الدواء فعال ضد الدودة المستديرة والدودة الصنارية وبجرعة واحدة. وهذا الدواء من مجموعة مركبات الأمونيوم الرباعية. ويسبب انقباض عضلات هذه الديدان ليسهل طردها من الأمعاء.

ومن أعراضه الجانبية هي الغثيان، والإسهال وربما تصور هذه الأعراض إلى طعم الدواء المر. ويمكن إعطاءه مع محلول سكر أو مع عصير. وكذلك فهو آمن ويمكن استعماله للمرأة الحامل وفي فقر الدم.

جرعة الكبار هي ٥ جم بالفم وتعطى على معدة خالية ويمنع إعطاء المريض أي نوع من الأكل حتى ٢ ساعتين من أخذ الدواء.

الأطفال أقل من ٢٠ كغم يعطوا نصف جرعة الكبار. وليس هناك ضرورة لأعطاء مسهل بعد الدواء.

علاج الإصابة بداء البقيرات (الشقيات) Drug Therapy of Schistosomiasi's

يختلف هذا النوع من الاصابة بأنه جهازي وذلك لأن الطفيل يكون في جسم الإنسان في أماكن خارج الجهاز الهضمي وفي الأعضاء الجسمانية الأخرى.

يلعب الإنسان والحيوانات المنزلية كعائلين لهذا الطفيل. حيث تتم الاصابة به عن طريق الماء الملوث. حيث تهاجم يرقات هذا الطفيل الجلد وتخترقه وتبدأ في التكاثر وتتغذى على خلايا الجسم.

معظم الأدوية المستعملة لعلاج هذه الحالات من العدوى، أدوية شديدة السمية واستعمالها يصاحبه مخاطره يجب أن تكون محسوبه. ومن هذه الأدوية المستعملة:

Oxaminqvine, Dichlorovos, Merrifonate, Niridazole, Amphotalide, Trivalent Antimony Compounds, Hy Canthone, Lucanthone

مركبات الأنتيمون الثلاثية التكافؤ Trivalent Antimony Compounds

هذه المركبات تقتل اليرقات داخل البويضات ومن هذه الأدوية المستعملة لقتل مثل هذه الطفيليات هي:

أ ـ (Stibo Captate) Antimony Dimercaprosuccinate .

ب ـ Antimony Sodium Tartarate : وهذا الدواء فعال ضد جميع أشكال هذه الطفيلات الثلاثة. ويعطى بالجرعة التالية. جرعة بدائية ٣٠ ملغم بالحقن الوريدي وتزداد هذه الجرعة بقدر ٣٠ ملغم كل ٤٨ ساعة بحد أقصى ١٢٠ ملغم بالجرعة الواحدة حتى تصل الجرعة المأخوذة ١,٥ جم. يستعمل سائل ٢٪ للحقن الوريدي.

جـ ـ Antimony Potassiom Tartarate (Tarfarametic)

د ـ Antimony Lithium Thiomalate

هـ ـ Sodiom Antimony gluconate

و ـ Stibophen : يستعمل بشكل حقن يحتوي ٦,٤٪ وزن/ حجم من الدواء. وهذا الدواء أقل سمية من Antimony Sooliom Tartarate ، ويعطى بجرعة ١,٥ مل حقن عضل (1M) في أول يوم . وفي اليوم الثاني ٣,٥مل وفي اليوم الثالث ٥ مل. ومن ثم ٥ ملل كل يومين حتى تصل الجرعة الكلية ٧٥ملل.

النيريدازول Niridazole (Ambilhar)

وجد هذا الدواء بأنه يعطى بجرعة ٢٥ملغم/ كغم يومياً. فمعوياً ولمدة ٧ أيام .

الوحدة الرابعة عشرة

مضادات الفطريات

Antifungal Agents

مضـــادات الفطريـــات

Antifungal Agents

الفطريات هي كائنات حية دقيقة تعيش متطفلة على الكائنات الأخرى وفي بعض المراجع العلمية تصنف هذه الكائنات مع النباتات (المملكة النباتية). إلاَّ أنها لا تحتوي على الكلوروفيل.

إن الإصابة بالفطريات مرض شائع وربما أيضاً أن يكون نتيجة لاستخدام بعض المضادات الحيوية. وإن المرضى الذين يشكون من ارتفاع نسبة السكر في الدم، وكذلك مرض السرطان والمرضى الذين يأخذون مركبات الكورتيزون هم أكثر عرضه للإصابة بالفطريات.

بشكل عام المضادات الحيوية قليلة التأثير ضد الفطريات، إلا أن البنسلينات والتتراسيكلينات لها مفعول قوي ضد بعض أنواع الفطريات من نوع Actinomyces (الفطر الشعاعي).

ويمكن تقسيم الأدوية المضادة للفطريات إلى:

١ـ أدوية تستعمل موضعياً Local Antifungals

مثل: Clotrimazole Tolnaftate, Miconazol, Econazol, Tricomycin, Tramycin, Pimaricin, Canoticidin, Nystatin

٢ـ أدوية تسعمل جهازياً Systemic Antifungal

مثل: Flucytosin. Ketoconazole, Amprtrocin B, Nystatin, Griseofulvin

١ ـ النيستاتين Nystatin (Nilstat, mycostatin)

هذا الـدواء يمكن أخذه فموياً كما أنه فعال موضعياً ضد كثير من الفطريات وأهمها Blastomycoses, Histoplasma, Candida ليس لهذا الدواء أي أثر ضد البكتيريا، قليل الامتصاص من الجهاز الهضمي وأيضاً قليل الامتصاص عن طريق الجلد أو عن طريق الأغشية المخاطية، ولذلك يفضل استعماله لإحداث أثر موضعي.

من الممكن أن يكون هذا الدواء قاتل أو مانع لنمو الفطريات حسب تركيزه.

الأعـراض الجانبية لهذا الدواء قليلة وإذا أخذ فموياً فمن الممكن أن يسبب غثيان، قيء، وإسهال.

يوجد على شكل:

أ ـ حبوب تحتوي على ٥٠٠,٠٠٠ وحدة وجرعته الكبار والأطفال أكثر من ٦ سنوات حبة ٣ مرات يومياً.

ب ـ للأطفال من ١ـ ٥ سنوات تكون الجرعة (٢٠٠,٠٠٠) ٣ مرات يومياً.

جـ ـ للرضع أقل من سنة تكون الجرعة (١٠٠,٠٠٠) ٣ مرات يومياً.

كما يوجد على شكل معلق يحتوي على ١٠٠,٠٠٠ وحدة في كل ١ ملل.

كما يوجد على شكل تحاميل مهبلية تحتوي كل منها ١٠٠,٠٠٠ وحده.

وكذلك يوجد على شكل مرهم يحتوي على ١٠٠,٠٠٠ لكل جرام.

٢ـ مايكونازول Daktarin - Miconazole

يستعمل هذا الـدواء ومنذ زمن بعيد على شكل كريم ٢٪ في علاج حالات الفطريات الجلدية والمهبلية. ولكن في الفترة الأخيرة ظهر من هذا الدواء حقن وريدية.

من الأعراض الجانبية لهذا الدواء وهي كثيرة وتتمثل في قلة حدوث تجلط في

الدم، قيء، فقر دم. نقصان الصوديوم في الجسم، زيادة نسبة الكوليسترول في الدم. ويزيد هذا الدواء من وقت التجلط أي يساعد على ميوعة الدم.

٣- الفلوسايتوسين Flucytosine

هذا الدواء فعال فموياً وقليل الأعراض الجانبية. إلاّ أن المناعة تظهر ضد هذا الدواء بسرعة كبيرة مما يحد من استعماله. وللتقليل من ظهور المناعة يمكن أن نستعمل أكثر من دواء وخاصة يمكن إضافة Amphotericin مع هذا الدواء.

يمتص هذا الدواء بكفاءة من الجهاز الهضمي وكذلك يمكن أن يصل إلى السائل المخي الشوكي ويطرح عن طريق البول ويتركز في البول بمقدار ١٠ أضعاف تركيزه في البلازما. ولذلك في حالة الفشل الكلوي يمكن أن تتراكم وتسبب أعراض جانبية.

في حالة تراكم الدواء في الجسم وبعد أخذه بجرعات عالية فيمكن أن يسبب تثبيط النخاع العظمي، سقوط الشعر، واختلال في وظيفة الكبد.

يعطى بجرعات ٦-١٢ جم يومياً على جرعات متعددة لعلاج الفطريات في الدم (تسمم الدم بالفطريات)، التهاب السحايا الفطري.

٤- أمفوتيرسين - ب (Fungizone) Amphotericin B

له مفعول ضد الفطريات واسع. ويمكن أن يكون قاتلاً للفطريات أو مانعاً لنموها حسب التركيز. ويمكن أن تحدث مناعة مشتركة بين هذا الدواء وبين Nystatin

يمتص بصعوبة من الجهاز الهضمي وكذلك أيضاً عن طريق الجلد. أما الحقن العضلي فهو مؤلم جداً.

الأعراض الجانبية تظهر بعد الحقن العضلي وتتمثل في ورم في مكان الحقن

غثيان، فقدان الشهية، قي، قشعريرة، حمى، ارتجاف، احمرار، صداع، دوار، تشنجات، ألم في العضلات، التهاب في الأعصاب الطرفية، نزيف في الأمعاء، فقر دم، فشل كبدي حاد يؤدي إلى يرقان. انخفاض ضغط الدم.

٥ـ غريزوفولفين Griseofulvin (Grisovin)

يستخرج هذا الدواء من الكائن الحي الذي يسمى Pencillium Griseofulvin

يستعمل هذا الدواء كمانع لنمو الفطريات، وليس له تأثير ضد البكتيريا، ولهذا الدواء خواص سامة مشابهة لتلك مع Colchicine ، وكذلك له آثار ضد الروماتيزم ولكنه قليل نوع ما.

يمتص بكفاءة من الجهاز الهضمي، ويطرح عن طريق البراز ونسبة قليلة من الدواء تظهر في البول. يتركز هذا الدواء داخل الجسم في ا لمناطق الكيراتينية.

الأعراض الجانبية غالباً ما تكون خفيفة وتتمثل في صداع، ألم في المعدة، غثيان والقيء والإسهال.

الجرعة للكبار ٥٠٠ ملغم يومياً على جرعات متفرقة.

٦ـ كلونزيمزول Clotrimazole (Canesten)

إن هذا الدواء واسع المفعول ضد الفطريات ومانع لنمو الفطريات كما أنه ممكن أن يكون قاتل لبعض أنواع الفطريات. ويستعمل في علاج Candida, Taenia .

يستعمل على شكل مرهم ١٪ أو غسول ١٪ مرتين يومياً. وكذلك يستعمل كتحاميل مهبلية بقوة ١٠٠ملغم مرة يومياً لمدة ٧ أيام.

٧ تولنافتات Tolnaftate (Tinaderm)

يستعمل هذا الدواء لعلاج العدوى الجلدية الناتجة عن كثير من الفطريات مثل

Tinea بجميع أشكالها، ويستعمل هذا العلاج على شكل موضعي فقط، فقد لا تستطيع الوصول إلى الفطريات في داخل الأجزاء الكيراتية في الجلد.

ويستعمل بجرعة ١٪ على شكل بخاخ، كريم، معجون، غسول. أو مسحوق مرتين يومياً. وتستمر مدة العلاج من ٣ ـ ٦ أسابيع.

٨ـ ايكونازول Econazole (Pargin)

له آثار ضد الفطريات مشابهة لـ Miconazole ، ويتميز هذا الدواء بأن له فعل أقوى من Miconazole في علاج حالات الاصابة بالفطريات العنقودية Filanentos Fungi مثل (Hisoplasma, Asperqillus) . ويستعمل بكفاءة ضد التهابات الفطرية السطحية، ولقد وجد أن هذا الدواء أيضاً فعال فموياً ويعطى بجرعة فموياً ١ ـ ٢ جم. ويوجد على شكل مرهم بتركيز ١٪.

٩ـ كيتوكينازول Ketoconaxole (Nizoral)

مضاد للفطريات واسع المفعول، تصنيعي بالكامل. يوجد على شكل أقراص تحتوي كل منها على ٢٠٠ ملغم أو على شكل معلق يحتوي على ٢٠ ملغم/ ١ ملل. كما يوجد على شكل شامبو للاستعمال على فروة الرأس.

يعمل الكيتوكينازول على تغير المكونات الدهنية بجدار خلايا الفطريات ويمكن أن يكون قاتلاً للفطريات أو مانع لنموها.

الاستعمالات:

ـ علاج العدوى بالفطريات للأماكن التالية الجلد، الشعر، الأظافر ويشترط عند استعمال هذا الدواء لهذه الأمراض أن نكون غير قادرين على استعمال الأدوية الموضعية الأخرى لكون هذه الأمراض داخلة في مكونات الجلد أو الرأس الداخلية. أو عدم جدوى الأدوية الأخرى.

ـ علاج العدوى المسبب بسبب Yeasts داخل الأمعاء .

ـ العدوى الفطرية المهبلية ويشترط أيضاً أن تكون الأدوية الأخرى قد استعملت أولاً وفشلت في تحقيق نتائج .

الأعراض الجانبية :

١ـ مشاكل في الجهاز الهضمي ، غثيان ، قيء ، خدر عام ، احتكاك ، قلة عدد الصفائح الدموية .

ـ إذا زادت الجرعة عن ٢٠٠ ـ ٤٠٠ ملغم يومياً قد يظهر تضخم الثديين عند كل من الرجال وكذلك قلة عدد الحيوانات المنوية .

ـ في الجرعات العادية يسبب هذا الدواء انخفاض نسبة هرمون Testosterone .

ـ يمكن أن يسبب التهاب الكبد حتى في الجرعات العادية . لذلك يجب أن ينبه المريض الذي يستعمل هذا الدواء بشكل مزمن من أن يفحص وظائف الكبد بانتظام .

ـ كذلك يفرز الدواء في الحليب ولذلك يجب أن لا يعطى للمرضعات .

الجرعة : حبة يومياً مع الأكل في علاج التهابات الجلد .

٢ حبة يومياً مع الأكل في علاج التهابات المهبل .

ملاحظة : يمتص هذا الدواء من المعدة ويكون امتصاصه أعلى ما يكن في حالة زيادة إفرازات المعدة ، لذلك يجب أن يعطى أثناء الأكل .

الوحدة الخامسة عشرة

مضادات الفيروسات

Antiviral Agents

مضادات الفيروسات

Antiviral Agents

مقدمـــة : Introduction

كثير من الالتهابات البكتيرية يمكن علاجها في الوقت الحاضر، نظراً للتطور الكبير الـذي حدث على اختـراع المضادات الحيوية. إلاّ أن الأمر يختلف تماماً بالنسبة لعلاج الالتهابات الفيروسية. كثير من الأدوية وجد أنها تؤثر على الفيروسات وفعـالة ضد الفيروسات في الأنابيب المختبرية. وعند استعمال هذه الأدوية على الإنسان أو الحيوانات كانت النتائج مخيبة للآمال.

إن الفيروسات ليست كالبكتيريا. فلها تركيب يختلف عن البكتيريا. فلا يوجد في خلية الفيروس جدار خلوي كمـا في البكتيريا. وكـذلـك عمليات الفيروس الاستقلابية تختلف عنها في البكتيريا وهذا يعني أن الأنزيمات الموجودة واللازمة لحياة الخلية البكتيرية ليست هي نفسها أو مشابهة لها تلك الموجودة في الفيروس.

أهم الصعوبات في العلاج الكيميائي للفيروسات:

أ ـ على عكس البكتيريا فإن الفيروس متطفل بالكامل على العائل. ويوجد دائماً داخل الخلية الإنسانية، ولذلك يجب أن يدخل الدواء إلى داخل الخلية ومن هنا يتوقع أن يكون الدواء الذي يدخل الخلية أن يكون ضاراً ويسبب الدمار لكل من خلية الفيروس والخلية الإنسانية.

ب ـ إن شدة الأعراض التي يسببها الفيروس تختلف من شخص لآخر ومن فصيلة إلى أخرى. وكذلك فإن تأثير الدواء على الفيروس يختلف اختلافاً كبيراً من شخص لآخر ومن فصيلة إلى أخرى من الحيوانات.

جـ ـ إن الفحوصات المخبرية عن تأثير الأدوية ضد الفيروسات لا زالت غير كافية للحكم على مدى فعالية الدواء أو أمان الدواء في الإنسان.

د ـ لا زالت معرفتنا في فيزيولوجية الفيروس غير كاملة. وكذلك في التغيرات التي تحدث أثناء الالتهابات الفيروسية غير كافية.

أنـواع الفيروسـات:

هناك نوعين من الفيروسات المعروفة وهي:

أ ـ تلك التي تحتوي في تركيبها على Deoxyribonucleic Acid (DNA) ومن الأمثلة عليها الفيروس المسبب للجدري وفيروس الهيربس.

ب ـ تلك التي تحتـوي في تركيبهـا Ribonucleic Acid (RNA). ومن الأمثلة عليهـا الفيروس المسبب لشلل الأطفال والحصبة وأبو كعب وداء الكلب.

أطوار نمو ودخول الفيروس إلى العائل:

١ـ مرحلة دخـول الفيروس إلى داخـل دم المـريض بطريقـة ما «العدوى» موجود الفيروس بشكل الحر في الدم يسمىٰ Virumea وفي هذه الحالة يكون العلاج التطعيم.

٢ـ يلتصق على سطح غشاء الخلية المفضلة إليه. (وجد من التجربة أن الهيبارين يمنع الالتصاق).

٣- بلعمة الفيروس إلى داخل الخلية [يضغط على غشاء الخلية ويدفعها إلى الأسفل ليصل إلى داخل الخلية.

٤- إزالة الغطاء البروتيني حيث أن الحامض النووي يخرج من غشاءه ويدخل إلى داخل الخلية والغشاء يبقى في الخارج.

* عملية البلعمة وإزالة الغطاء البروتيني يمكن استخدام Amantadine فيمنع العمليات السابقة.

٥- سيطرة الفيروس على خلية العائل وحثها على انتاج العديد من البروتينات والأحماض النووية لصالح الفيروس.

* من الأدوية التي تعمل على منع التكاثر وإنتاج العديد من البروتينات ما يلي:

Interferon, Methisazone, Cytarabine, Acyclovai

٦- عملية النضوج وفيها يلتف غطاء البروتين على كل جزء من الحامض النووي.

* من الأدوية التي تعمل على منع عملية النضوج Methisazone

٧- تنفجر الخلية وتطلق أعداد هائلة من الفيروسات وهذه هي مرحلة العدوى.

* من العلاجات التي تمنع الانطلاق Interferon

فترة الحضانة تكون من بداية مرحلة دخول الفيروس إلى انفجار الخلية (وتكون خفية «غير معروفة»)

مراحل بالرسم:



تصنيف مضادات الفيروسات Classification of Antivirals

يمكن تقسيم الأدوية المضادة للفيروسات إلى :

١ـ أدوية تتدخل في تكون الأحماض الأمينية مثل Idoxuridine .

٢ـ Thiosemicarbarzones ـ مثل Methisazone (Marboran) .

٣ـ مواد طبيعية ـ مثل Interferon .

٤ـ متفرقات ـ مثل Gamma Globuline, Antibiotics, Amantadine

٢ـ انترفيرون Interferons

هذه مجموعة من المواد الطبيعية التي تكونها الخلية لتحميها من الفيروس من غير أن تضر بالعائل. وتعتبر هذه المواد واسعة المفعول وفعالة ضد كل من الفيروسات التي تحتوي على كل من DNA, RNA .

إن التركيب الحقيقي لهذه المجموعة غير معروف بالتفصيل، ويفترض بأنها بروتينات وزنها الجزيئي يتراوح ما بين ١٩,٠٠٠ ـ ١٦٠,٠٠٠ . ولكن عادة ما تكون هذه الأدوية هي خاصة بنفس الفصيلة. الأنثروفيرونات المولده عند القرود فعالة لقتل الفيروس في الإنسان.

وكذلك هذه الأدوية لا تؤثر على الفيروس الموجود خارج الخلية ولا تمنعه من دخول الخلية. أما النتائج السريرية لهذه الأدوية فهي مخيبة للآمال، وذلك يمكن اغراءه إلى الفشل في الوصول إلى التركيز الفعال من هذه إدوية في مكان العدوى.

Interferance التدخل وهي قدرة الفيروس الموجود في داخل الخلية على منع دخول باقي الفيروسات إلى نفس الخلية.

وهي مادة Glucoproteines ذوابة في الماء يفرزها الفيروس الموجود في داخل الخلية ويمنع دخول باقي الفيروسات إلى نفس الخلية.

هناك عدة أنواع من Interferon :

أ ـ نوع يؤخذ من زرع الخلايا بعد حقنها بفيروس في حيوان لم يسبق إصابته بهذا الفيروس.

ب ـ نوع يؤخذ من خلايا كريات الدم البيضاء T- lymphocytes من دم حيوان سبق إصابته بالفيروس.

* أنواع Interferon تختلف عن بعضها البعض بما يلي :

أ ـ درجة الحموضة PH .
ب ـ مدى مقاومتها للحرارة والأحماض.
جـ ـ فعاليتها ضد أنواع الفيروسات.

* التحسس عند الناس يختلف حسب النوع «المصدر».

آلية العمل: يرتبط Interferon بمستقبلات خاصة موجودة على سطح خلايا العائل ويحدث تغيرات وظيفية وشكلية في هذا الغشاء، كذلك له القدرة على حث الخلايا على انتاج انزيمات جديدة تمنع وصول الفيروسات الأخرى للنسيج.

ـ خواصه الطبية:

١ـ له دور في تنظيم المناعة في داخل الجسم للإنسان.
٢ـ له دور تنظيمي إذ ينظم انقسام الخلايا خاصة الانقسامات الغير طبيعية كالسرطان.
٣ـ له دور مضاد للفيروسات.

ـ الحركة الدوائية:

١ـ امتصاصه من القناة الهضمية ضعيف ولا يمتص عن طريق الفم أو الجلد.

٢ـ يستخدم في الحقن العضلي أو تحت الجلد أو في التسريب الوريدي البطيء.

٣ـ اختراقه للأنسجة ضعيف خاصة C.S.F .

آثاره الجانبية غير محددة وتظهر بشكل ضعف عام، حمىٰ، غثيان، اضطرابات هضمية غالباً ما تعزى هذه الاضطرابات لوجود شوائب مع Interferon ويؤدي إلى هبوط في ضغط الدم وتثبيط في نخاع العظم.

التحضيرات الصيدلانية:

١ ـ HLT [Humen Leuko Cyte Interferon] تستعمل بالحقن في الجلد أو العضل أو الوريد وتستخدم في علاج لبعض أنواع السرطانات والإيدز والفيروسات (وفي أنواع Leukemia لأن تأثيره عليها مباشر.

٢ ـ HLT [Humen Fibrolblasts Interferon] هذه النوع يعطى بالحقن الوريدي فقط وله نفس استخدامات سابقه (والفرق هو المصدر ومكان استعماله).

٣ـ هناك مادة تدعى Tilorone وهي استخدمت لحث الجسم على إفراز وانتاج مزيد من Interferon .

٣ـ ميثيازون Methisazone

مسحوق ناعم برتقالي ومفعوله ضد الفيروس من نوع Small pox, Vaccina وآلية فعله غير واضحة.

يعطى هذا الدواء بجرعات متعددة يومياً (٢-٣ جم يومياً). ويمكن استعمال هذا الدواء في الوقاية من الجدري.

ويستعمل هذا الدواء لعلاج مضاعفات التطعيم حيث يعطى بجرعة بدائية ١٠٠ملغم/ كغم من وزن الجسم ومن ثم ٥٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم يومياً

لمدة ٣ـ٦ أيام ابتداءً من اليوم الرابع من التطعيم.

أعراضه الجانبية تتمثل في غثيان، قيء، انحلال الدم، وخراب الكبد.

٢ـ Amantadine :

هو مضاد للفيروسات يستخدم على هيئة ملح الهيدروكلوريك فعّال بشكل خاص كمضاد للفيروسات مثل Inflenza A وليس له تأثير على Inflenza- B .

آلية العمل: يمنع اختراق الفيروس إلى داخل الخلية وكما يمنع إزالة الغطاء البروتيني، لذا يستخدم في الأغلب للوقاية من الإصابة بالفيروس أكثر من استخدامه في العلاج.

الحركة الدوائية: يمتص بشكل ممتاز من القناة الهضمية ويتوزع إلى أنسجة الجسم بما فيها C.S.F و ٩٠٪ من الجرعة تطرح بدون استقلاب «ذوابة في الماء».

آثاره الجانبية: تعتمد على الجرعة وغالباً ما تظهر على هيئة طفح جلدي وازدياد التبول واضطرابات هضمية وبجرعة كبيرة قد يؤدي إلى الهلوسة لذا يفضل عدم إعطاءه للمرضى المصابين بالتشنجات أو المرضى المصابين بأمراض في الكلية.

استعمالاتـه:

١ـ للوقاية من الفيروسات.

٢ـ في علاج داء باركنسون.

٣ـ Iodoxyuridine : وهو من القواعد النيتروجينية إذ يحتوي على اليوراسيل، لذا فهو فعّال ضد RNA فيروس، وهذا الدواء يدخل بسرعة إلى الخلايا في العائل ويستخدم فقط موضعي سطحي لأن له سمية على الإنسان نفسه.

آثاره الجانبية: إذا استخدم موضعياً تكاد تكون معدومه وقد يؤدي إلى الإحمرار وفي بعض الأحيان زيادة إفراز الدموع والوذمة.

تحضيراتـــه :

١ ـ Solution محلول بتركيز ١ , ٠ ـ ١٪ ويكون غالباً مذاب في مذيب يدعى Vinyl Alcohol Poly ، وذلـك لأن ذائبيته طفيفة وثباتيته قليلة، فلذلك لا يذاب في الماء، ويمكن إضافة P.V.A إلى قطرات العيون لترفع لزوجة الوسط «تعطيها قوام أكثر لزوجة» وتسمح بنزولها ببطء وتعطيها فترة أطول لتلامسها مع العين بالإضافة لمادة Methyl Cellulose .

٢ ـ Ointment بتركيز ٥ , ٪ مذاب في قاعدة دهنية مثل الفزلين وعادة في مراهم العين يستخدم الفيزالين الأصفر .

ـ استخدامه الطبي: يستخدم في علاج الالتهابات الفيروسية للعين خاصة Simplex Herpes .

٤ ـ Trifiououridine :

في الأصل يستخدم كمضاد للسرطان فهو يثبط انقسام DNA بنفس آلية السابق، ولكنه له ميزة أنه يتركز في أنسجة الفيروس (أكثر ما يتركز في خلية العائل) .

استخدامه: يستخدم في علاج الإنتانات الفيروسية في العين خاصة تلك التي يسببها (Herips Simplex) وله ميزة على رقم ٣ بأن له القدرة على شفاء تقرحات العين .

آثاره الجانبية: قليلة ويستخدم استخدام موضعي فقط وتُشمل إحمرار وحكة .

٥ ـ Acycloovuir وهو مضاد للفيروسات واسع المفعول إذ أنه فعّال في العديد من أنواع الفيروسات بما فيها Herpes Zoster, Herpesimplax, Herpes Genitaits .

آلية العمل: يمنع انقسام DNA في الفيروس كما يمنع عملية النضوج واطلاق الفيروسات، (فعّال ضد خلية الفيروس بـ ٣٠٠٠ مرة أكثر من خلية العائل) .

الأشكال الصيدلانية: مرهم - كريم - حبوب - شراب.

يعطى عن طريق الفم وامتصاصه من القناة الهضمية متوسط ويتوزع في غالبية أنسجة وسوائل الجسم ويستقلب في الكبد وتطرح نواتج استقلابه مع البول.

استخداماتـه: يستخدم في علاج الانتانات الفيروسية التي يسببها Herps كما يعطى في علاج الحمو على شكل مرهم، كريم.

الوحدة السادسة عشرة

مضـادات الأورام ومثبطات المناعة

Antineoplastic B Immunosuppressant Agents

مضـادات الأورام ومثبطات المناعة

Antienoplastic B Immunosuppressant Agents

مقدمــة Introduction

بالرغم من التطور والنجاح الهائل الذي سببه اختراع المضادات الحيوية في علاج الالتهابات البكتيرية. إجلا أن الأمر مختلف تماماً، حيث أن التقدم الهائل في المعـالجة الكيميائية لم يقابله تقدم في علاج الأورام السرطانية. وهذا بعض الخلافات والفروق بين المعالجة الكيميائية في كل من الالتهابات البكتيرية والأورام السرطانية.

١ـ في حالـة الالتهـابات البكتيرية فإن المسبب لها هو كائن غريب على الجسم وغـريب على خلاياه وهـذا يعني أن عملياته الاستقلابية تختلف عن تلك للخلية الجسمانية وهذا يمكن أن يجعله هدفاً نوعياً للمضاد الحيوي. حيث أن المضادات الحيوية تؤثر على البكتيريا الغريبة عن الجسم ولا تؤثر على الجسم.

ولكن الحال مختلف بالنسبة للأورام السرطانية، حيث أنها من داخل الخلايا، ويعرف الورم بأنه نمو غير متوقف للعضو المصاب. وتفتقر أدوية الأورام إلى النوعية في عملها أي أنها لا تفرق بين النسيج المصاب وغيره.

٢ـ في حالة الالتهابات البكتيرية فإن الجسم عادة ما يساعد المضاد الحيوي في القضاء على البكتيريا عن طريق جهاز المناعة الذاتي. وأما بالنسبة للأوّرام السرطانية فإن هذه الخاصية غير موجودة.

تعريف السرطان :

ـ السرطان هو تكاثر وانقسام غير طبيعي للخلايا ويشمل عدد الخلايا وشكلها وحجم الخلايا .

ـ هناك نوعان من السرطان :

أ ـ سرطان حميد فهو عبارة عن نمو غير طبيعي ولكنه محدود .

ب ـ سرطان حميد خبيث فهو عبارة عن نمو غير طبيعي ولكنه منتشر وغير محصود .

ـ العوامل التي تؤدي إلى حدوث السرطان :

١ـ عوامل ميكانيكية مثل الإشعاع لأنه يؤثر على DNA لأنه هو المسؤول عن الإنقسام والأشعة لها طاقة عند اسطدامها بالألكترونات وترفعها إلى مستوى أعلى مما يؤدي إلى تغير في التركيب .
٢ـ الدخان يمكن أن يؤدي للإصابة بالسرطان .
٣ـ الأدوية .
٤ـ U.V من الشمس «الحروق» .
٥ـ البلاستيك المستعمل بكثرة فيعمل تخريش وتراكم في الجسم .
٦ـ العديد من الفيروسات .
٧ـ أدوات التجميل والصبغات .

أسباب السرطان مجهولة وغير معروفة ، ولكن التي سبق ذكرها هي العوامل التي تؤدي إلى السرطان . ولأنها مجهولة يصعب علاجها .

* سر السرطان يكمن في النواة لأنه يؤثر على DNA وهي المادة الفعالة في الخلية . فأي تغير في القواعد النيتروجينية أو تغير مكان ارتباطها أو تغير أماكنها في DNA فتؤدي لحدوث السرطان .

* كيف نعالج السرطان:

١ـ جراحي Surgery ، إذا كان السـرطـان محـدود وغير منتشـر فيكـون الاستعمال الجراحي فعّال سواء كان حميد أو خبيث.

٢ـ الإشعاع Radiation ويستعمل إذا كان منتشر وهو الخيار الثاني.

لا تستعمل في التشخيص فهي فوتونات وتسير لمسافات طويلة.

« ∝ » تشبه ذرة الهيليوم H2 لأن لها كتلة لا تسير لمسافات طويلة والطاقة لها عالية وسميتها مرتفعة فهي لا تستعمل في التشخيص لأنها بطاقتها المرتفعة سوف تنتقل إلى مستوى أعلى وهو أحد أسباب السرطان.

«B» هو الكتـرون متسـارع يسير بمسـافات ولكن ليس له سرعة مثل ∝ وهو المستخدم طبياً.

I2 125 يستخـدم في علاج سرطـان الغـدة الدرقية ونحصل عليه من عمليات التحلل وعنـدمـا يرجـع لوضعه المستقر يشع B فليس هناك خطورة مثل ∝ ويسير مسـافات طويلة ونستطيع تحديد مكانها عن طريق تركيزها في ذلك المكان، وثم القضاء على الخلايا المتكاثرة بواسطة الطاقة حيث يعمل I 125 على اطلاق الطاقة للقضـاء على الخـلايا الغير طبيعية ويكـون اليود مرتبطاً مع مركبات حيوية أخرى ويمكن حقنه تحت الجلد أو بطريقة ما.

٣ـ علاج السرطان بالأدوية Chemotherapy

موجه نحو منع انقسام OUA ويمكن استخدام بعض الأحداث الفيروسات في ذلك.

ـ النمو السرطاني: «المراحل التي تمر بها كل خلية سرطانية».

G-groth : مرحلة النمو الأولي «تخزن الدهون في الأنسجة التي تحتاجها».

S-phas : مرحلة انقسام الكروموسومات وبالتالي انقسام OUA.

C2 : مرحلة النمو الثاني وكذلك تجمع المواد الأساسية لها.

كل خلية سرطانية أو عادية يجب أن تمر بالمراحل السابقة وهي تخزين البروتينات والمواد الأساسية في الأنسجة ثم تبدأ عملية الانقسامات والخلايا الناتجة تنمو نمو ثانوي وتبدأ جميع المواد الأساسية والانقسام. وهناك خلايا سريعة الانقسام مثل خلايا الشعر والخلايا الجنسية وخلايا نخاع العظم وهناك خلايا بطيئة الانقسام مثل الكلية.

كل خلية سرطانية تختلف عن بعضها البعض في المراحل والانقسام ويكون أعلى شيء في S-phase لأنه انقسام غير طبيعي فالأدوية موجهة نحو هذه المرحلة ولكن لا يعني أنه لا يوجد أدوية موجهة نحو المراحل السابقة. ولكن هي موجهة نحو S-phase لأنها تعمل على انقسام OUA .

العوائل التي تؤثر في اختيار الدواء المضاد للسرطان:

١ـ عوامل تعود للورم «السرطان» من حيث موقعه، مدىٰ تطوره، مدى انتشاره.
٢ـ عوامل تعود للدواء من حيث ثباته، حركته الدوائية، آثاره الجانبية، سلمية.
٣ـ عوامل تعود للمريض من حيث عمره، جنسه، وزنه، حالته المرضية، حالته النفسية.

تصنيف مضادات الأورام:

من الممكن تصنيف الأدوية المضادة للأورام حسب آلية الفعل إلى التالي:

١ـ مجموعة الألكلة Alkylating Agents :

أ ـ خردل النيتروجين Nitrogen Mustards مثل:

Chlorambucil, Uracil Mustards, Melphalan, Cyclophosphamide, Mechlorethamine

ب ـ Ethylenimines مثل

(Thio - TEDA) Triethylenethiophosphor amide (TEM) Trietnylenemelamine

جـ - Alkyl Soffonates مثل Busulfan

٢- مضادات الاستقلاب Antimetabolites

أ - شالات الفوليك أسيد مثل Methotrexate

ب - مثبطات (شالات) البيورين Purine Antagonists مثل :

Azathioprine, 6- Mercaptopurine

جـ - شالات البيرميدين Pyrimidine antagonists مثل :

Cytosine avabinoside, Flurodeoxyuridine, Fluorouracil .

٣- النظائر المشعة Radioactive Isotopes مثل

Radiphosphorous, Radiogold, Radio- iodine

٤- المضادات الحيوية Antibiotics مثل :

Adrimycin, Rubidomyucin, Mitomycin C, Actinomycine- D, Doxorubicin, Mithramycin, Bleomycin

٥- الهرمونات : Hormons مثل :

Corticosteroids, proqestins, Estroqens, Androgens

٦- متفرقـــات :

أ - قلويدات نباتية مثل : Vincristine, Vinblastin

ب - أدوية أخرى مثل : Tamoxifen, Procarbazine

مجموعة الألكلـــة Alkylating Agents :

استعمل بعض أفراد هذه المجموعة في الحرب العالمية الأولى بواسطة الألمان حيث استعملوا غاز خردل الكبريت ضد البريطانيين وسبب كوارث كبيرة في أجسام البريطانيين. ولم يكتشف أهميتها العلاجية إلاّ في نهاية الحرب العالمية الثانية.

آلية الفعل: يسمى الخردل بمجموعة الألكة لأنها تستطيع أن تنقل مجموعة الكلة منها إلى مكان مناسب في المركبات الفيزيولوجية داخل الخلية السرطانية.

هذه المواد في وسط متعادل أو قاعدي تكون أيون نشيط سالب الشحنة من مشتقات أيونات الأمونيوم الرباعية. هذه الأيونات النشيطة جداً تتفاعل مع مجموعات (ربط الألكلة) الموجودة في المركبات الخلوية المهمة فيزيولوجياً وتجعلها غير قادرة على القيام بوظائفها الأصلية مما يوقف نموها.

في كل جزيء من جزيئات هذه الأدوية يوجد أكثر من مجموعة الكله واحدة وتقسم بناء على ذلك إلى ثنائية أو عديدة الفعالية.

التأثير الدوائي: **Pharmacological Action**

التأثيرات الدوائية المشتركة بين مجموعة الألكله سوف نبحثها هنا، وأما اختلاف كل دواء فسوف يبحث تحت ذلك الدواء مباشرة.

١ـ الأثر ضد السرطان: بشكل عام تخرب هذه الأدوية نواة الخلية التي تتكاثر وتنمو، وخلايا الدم من أكثر الخلايا المتأثرة بهذه الأدوية حيث أنها يمكن أن تسبب نقص في عدد كريات الدم البيضاء، فقر دم، قلة الصفائح الدموية، وفي جرعات كبيرة يمكن أن تسبب ضمور النخاع العظمي.

كما أن هذه الأدوية تصيب أيضاً Epithelial Tissue مثل ذلك الموجود في قرنية العين، وكذلك الموجودة في الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي. كذلك تخرب هذه الأدوية بصيلات الشعر وتؤدي إلى صلع. كما أنها ممكن أن تمنع تكون الحيوانات المنوية عند الرجال وكذلك تسبب انقطاع الدورة الشهرية عند النساء.

٢ـ التأثير ضد المناعة: هذه الأدوية تمنع تكوين الأجسام المضادة Antibodies، وكذلك التأثير المناعي ضد الأجسام الغريبة.

٣ـ تأثيرات متفرقـــة :

(i) ـ تغييرات في تركيب الدم وكذلك في الأمعاء .

(ii) ـ تقلل من تكوين الأجسام المضادة .

(iii) ـ تثبط من عملية انقسام الخلية وتكاثرها .

(IV) ـ تسبب تشوهات في الأجنة عند الحوامل .

(V) ـ تساعد على تكوين الطفرات الوراثية .

(VI) ـ تظهر علاقة طردية بين التأثير والجرعة .

١ـ Mechlorethamine - MUSTINE

يؤثـر بشكـل رئيسي على الجلد، العين، والجهـاز التنفسي، إن هذا الدواء مخرش مزعج للجهاز الهضمي ولذلك يعطى وريدياً، وبما أنه مخرش جداً فيعطى في وريد كبير فيه سيلان الدم بصورة كبيرة .

يعطى بجرعة ٤ , ملغم/ كغم من وزن الجسم .

نظراً لامكانية حدوث قيء بعد هذا الدواء فإنه يفضل إعطاء مضاد للقيء قبل إعطاءه الدواء كوقاية .

يستعمل المستين في علاج الأمراض السرطانية التالية :

١ ـ هودكنج Hodgkin's Diseae ـ مرض سرطاني يصيب الجهاز اللمفاوي .

٢ـ نقص كريات الدم البيضاء المزمن Chronic Leukemia .

٣ـ سرطان المبيض عند النساء

٢ـ سايكلوفوسفامايد Cyclophosphamide (Endoxan)

يأخذ في الشكل الغير فعال، ولكن عند وصوله للدم فإنه يتحول إلى الشكل

الفعال وكذلك الكبد أيضاً يحوله إلى شكله الفعال.

على عكس المستين فإنه ليس مخرشاً ويمكن إعطاءه على شكل حبوب أو حقناً بالوريد، وله قابلية لإحداث الصلع بكثرة.

الجرعة من ٢ـ٣ ملغم/ كغم من وزن الجسم.
ويوجد على شكل حبوب ٥٠ ملغم كل حبة وعلى شكل مسحوق للحقن.

٣ـ ميلفلان Melphalan (Alkeran)

هذا المركب من مركبات خردل النيتروجين Phenylalanine Nitrogen Mustards وخواصه مشابهة للخواص العامة التابعة لمجموعة الألكله.

فعال فموياً، قليل التخريش، ونادراً ما يسبب صلع. يمكن أن يسبب غثيان وبقية أعراضه الجانبية مشابهة للمستين.

يعطى بجرعة ٤ـ٦ ملغم يومياً لمدة ٣ أسابيع يعطى بعد ذلك المريض راحه لمدة ٤ أسابيع.

يعتقد بأن هذا الدواء يعطي نتائج طيبة في علاج سرطان الثدي.

٤ـ كلورامبيوسيل Chlorambucil (Leukeran)

هذا المركب مشابه كيميائياً للمستين وله آثار دوائية مشابهة، وكذلك أعراضه الجانبية أيضاً مشابهة للمستين.

فعال فموياً، وأسرع من الخردل فعالية. فعال بشكل رئيسي ضد الخلايا السرطانية في الجهاز اللمفاوي. ليس مخرشاً وقليل التأثير على الشعر.

يوجد على شكل أقراص ٢ ملغم. ويعطى بجرعة 0.1 - 0.2 ملغم/ كغم من وزن الجسم.

٥ـ ثيوتيبا Tri Ethylene, Thio Phgosphor Amide Thio- TEPA

له آثار مشابهة للمستين. ولكنه ليس مخرشاً. امتصاصه عن طريق الفم ليس كاملاً.

٦ـ بوسلفان Busulfan (Myleran)

يختلف هذا المركب عن المستين في كل من تركيبه الكيميائي وفي مفعوله أيضاً. وكذلك في آلية عمله. بجرعات قليلة يسبب هذا الدواء تثبيط في كريات الدم المحببة، وكذلك في الصفائح الدموية. ليس له تأثير واضح ضد الخلايا الأبيثيلية في الجهاز الهضمي ولا على الجهاز اللمفاوي. إذا أعطى مع الكلورامبيل يمكن أن يحدث آثاراً مشابهة للاشعاعات.

فعال فموياً، يمتص بسهولة من الجهاز الهضمي، ويلتصق الدواء في نواة الخلية.

الأعراض الجانبية: مشابهة لمجموعة الألكله ولكنها تعمل أقل غثيان، وكلها تسبب نقص في عدد الصفائح الدموية وكذلك انقطاع الدورة الشهرية عند النساء وتبقع الجلد.

يستعمل في علاج السرطان المزمن (نقص كريات الدم البيضاء) ويعطى بجرعة ٢ ملغم يومياً ولكن يمكن أن تبدأ الجرعة ب ٤-١٢ ملغم يومياً ومن ثم تنقص الجرعة بالتدريج.

مضـــادات الاستقـــلاب

Antimetabolites

مضـــادات الاستقـــلاب

Antimetabolites

أي مادة كيميائية تشترك في التفاعلات الاستقلابية داخل الخلية تسمى مادة استقـلابية. ومضاد الاستقلاب هو أي مادة كيميائية تغلق أو تثبط من فعل المادة الاستقلابية ويساعده على عمله.

يقوم بمفعوله هذا بأحد طريقتين وهما:

أ - إما أن يمنع المادة الاستقلابية من التفاعل مع الأنزيم المؤثر عليها.

ب - أو يتحد مع ذلك الأنزيم بديلاً عن المادة الاستقلابية ويكون نتيجة ذلك مركب غير فعال أو ليس له تأثير أو قاتل للخلية.

تصنيف مضادات الاستقلاب: Classification Of Antimetabolites

تقع الأدوية المضادة للاستقلاب تحت عنوانين رئيسين وهما:

أ - مشابهات في التركيب للمواد الأساسية التي تدخل في تكوين الأحماض الأمينية (RNA, DNA) مثل مضادات حامض الفوليك.

ب - مواد تدخل في تكوين سلسلة الأحماض الأمينية وتعمل كمواد استقلابية كاذبة مثل 6- Mercaptopurine .

١- ميثوتريكسيت Methotrexate

يعمل هذا الدواء كمثبط لحامض الفوليك. نظراً للتشابه في التركيب، وتكمن أهمية الفوليك أسيد في تكوين كوانزيم Tetrahydro- Folic acid حسب المعادلة التالية:

Folic acid $\xrightarrow{\text{Folate Reductase}}$ Tetrahydro Folic acid (THF)

يتنـافس الميثـوتريكسيت مع حامض الفوليك على مستقبلات الأنزيم Folate Reductase وبـذلـك يمنع تكون (THF) وبذلك فإن الميثوتريكسـيت يثبط من الأنزيم Folate Reductase ونتيجة ذلك لا يتكون (THF) الذي هو مهم في تكوين DNA . وتكون المحصلة النهائية بتثبيط تكوين الأحماض الأمينية (RNA, DNA) وهذا يؤدي إلى وقف نمو الخلية ومن ثم موتها .

لذلـك يكـون الميثـوتـريكسيت ضار جداً للأنسجة التي تتصف بنمو وتكاثر مضطرد مثل خلايا النخاع العظمي .

التأثر الدوائي Pharmacological Action

له فعل مستمر ومميز على النخاع العظمي ويمكن أن يتسبب في تثبيط تكوين كريات الدم الحمراء ويمكن أن يؤدي إلى نقص في النخاع العظمي وهذا يؤدي إلى نقص في كريات الدم المحببة في الأوعية الطرفية . كما أن الدواء يسبب تقرح في الجهاز الهضمي قد يؤدي إلى نزيف معوي .

يمكن للدواء أن يخترق غشاء المشيمة وقد يؤدي إلى تشوه في الجنين وأحياناً الموت . وكذلك يثبط من بعض التفاعلات المناعية في الجسم .

الامتصاص، التوزيع ، والأطراح Absorption, Distribution, and Excretion

يمتص الميثوتريكسيت جيداً من الجهاز الهضمي ، وإذا دخل إلى داخل الخلية فلن يخرج منها حيت تموت ولذلك يمكن أن يسبب سمية متأخرة، يمنع استعماله في حالات الفشل الكلوي .

الأعراض الجانبية Adverse Reactions :

الأعراض الجانبية ناتجة عن نقص Tetra Hydro Folis Acid (THF) . وهي فقر الدم ،

ندرة الصفائح الدموية، ندرة كريات الدم البيضاء. تقرح في الأمعاء. إسهال، صلع، التهابات جلدية، وخراب الكبد. ومن الجدير بالذكر أن هذه الأعراض لا تختفي عند وقف الدواء بل تبقى مزمنة مع المريض.

الجرعة Dosage :

موجود هذا الدواء على شكل أقراص ٢,٥ ملغم أو مسحوق للحقن. وينصح بإعطاء الأطفال جرعة من ٥,٥ ملغم يومياً وبالنسبة للكبار فتعطى الجرعة من ٢,٥ - ١٠ ملغم يومياً.

الاستعمال العلاجي: Indications

- في علاج سرطان الدم الليمفاوي في الأطفال.
- في علاج سرطان المشيمة.
- له استعمال في علاج سرطان الأنسجة الرقيقة، سرطان الثدي.
- استعمل مؤخراً في بعض حالات الصدفية.

٢- ميركابتوبيورين 6- Mercaptopurine (Puri - Nethol)

يدخل كمادة استقلابية كاذبة في خطوات تكوين الأحماض الأمينية وبالتالي يثبط من تكوين DNA الأصلي.

الدواء ذو سمية عالية للنخاع العظمي وللأمعاء.

تأثيره الدوائي مشابه لتلك مع ميثوتريكسيت.

يمتص هذا الدواء من الجهاز الهضمي. يستقلب بواسطة أنزيم يسمى Xanthine Oxidase الذي يساعد على تكوين حامض اليوريك. لذلك هناك دواء يسمى Allopurinol يساعد على زيادة مفعول هذا الدواء.

أعراضه الجانبية مشابهة لتلك مع الميثوتريكسيت.

موجود على شكل أقراص ٥٠ ملغم. الجرعة ٢,٥ملغم/ كغم من وزن الجسم.

٣- ازاثيوبرين Azathioprine (Immuran)

يوجد لهذا الدواء بعض الأفعال ضد الأورام ولكن يبدو أنه لا يوجد له مميزات على الميركاتبوبيورين ولكنه يفضل في حالات تثبيط المناعة الذاتية وخاصة عند المرضى الزارعين للأعضاء في داخل أجسامهم. وكذلك في بعض الأمراض المناعية الذاتية مثل فقر الدم الناتج عن انحلال كريات الدم الحمراء وفي التهاب الكبد في النفرون. وكذلك في مرض Rheumatoid Arithritis .

٤- فلورويراسيل Fluorouracil

يمنع هذا الدواء من تكوين Thymine الذي هو حجر الأساس في تكوين DNA . وكذلك يتدخل في تركيب RNA بدلاً من يراسيل Uracil .

مثله مثل بقية مضادات الاستقلاب فإن يخرب النخاع العظمي وكذلك يخرب مخاطية الأمعاء.

يستعمل هذا الدواء في علاج سرطان المعدة والأمعاء الغليظة، سرطان الشرج سرطان الثدي وكذلك سرطان المبايض، يعطى بجرعة ١٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم يومياً لمدة ٣-٥ أيام ومن ثم يعطى بجرعة ٧,٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم كل ثاني أو ثالث يوم حتى تظهر أعراض السمية.

٥- سايتوسين أراتبينوسايد Cytosine Arabinoside

هذا المركب يشابه في تركيبه لمركب Pyrimidine ويعتبر الاختيار الأول في علاج سرطان الدم وخاصة عند الكبار.

أعراضه الجانبية: غثيان، قيء، وكذلك تثبيط النخاع العظمي.

مجموعة المضادات الحيويــة

١ ـ أكتينومايسين Actinomycin D

هذا المضـاد الحيوي نتيجـة فصيلة Erythromyces ، واستعمـالـه ضد الأورام محدود، وذلك نظراً لسميته العالية. ويعتقد بأنه يعمل على تثبيط تكوين RNA .

سمية هذا الدواء مشابه لتلك مع المستين. ويستطيع أن يخرب الجلد وخاصة بعد تعرضه للأشعة.

يعـطى في الـوريد عن طريق الأنبـوب الـذي يحتـوي سوائـل بجـرعـة ١٥ ميكروغرام/ كغم من وزن الجسم.

يطرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء.
يستعمل بالاضافة إلى الأشعة في علاج:

- سرطان ويلم Wilm's Tumors
- سرطان المشيمة Chorio Carcinoma
- مرض هودكنز Hodgkin's disease

٢ ـ دوكسوروبيسين Doxorubicin (Adriamycin)

يستعمـل هذا المضـاد الحيوي للحصـول على وقف كامل لسرطان الألياف الليمفاوية لدى المرضى الذين فشلت الأدوية الأخرى في القضاء على هذه الأورام.

يعطى وريدياً بجرعة ٤, ٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم يومياً لمدة ٢ـ٣ أيام.

مجموعة القلويدات النباتية

١ ـ فينكرستين Vincristine (Oncovin)

آلية فعله لا زالت غير واضحة تماماً وإنما يعتقد بأنه يمنع انقسام الخلية. وجد

أنه يثبط من نمو بعض الأورام السرطانية في المختبرات. وكذلك يسبب أيضاً تثبيط النخاع العظمي وكذلك يسبب تقرحات في مخاطية الأمعاء.

بالاضافة لذلك فهو يسبب الارتعاش الطرفي وكذلك يسبب اكتئاب. وكذلك يمكن أن يسبب بعض التأثيرات النفسية المشابهة لتأثيرات Reserpine و LSD.

ونظراً لكبر وزنه الجزيئي فإنه لا يمتص عن طريق الجهاز الهضمي ويعطى وريدياً في أنبوب مليء بالسوائل. يطرح هذا الدواء عن طريق الصفراء.

يستعمل هذا الدواء في علاج سرطان كريات الدم البيضاء لدى الأطفال.

٢- فينبلاستين Vinblastine (Velban)

قلويد من نبات Vinca، مشابه تماماً في تركيبه لِ Vincristine وكذلك فإن مفعوله مشابه لتلك مع Vincristine وكذلك بالنسبة لأعراضه الجانبية، ويستعمل هذا الدواء في علاج هودكنز Hodgkin's، حيث يعطي نتائج من ٥٠-٦٠٪. وكذلك يستعمل في علاج الحالات التي فشل معها الميثوتركيسيت وخاصة في مرض سرطان المشيمة.

مجموعة المتفرقات

١- بروكاربازين Procarbazine (Natulan)

لقد وجد أن هذا الدواء فعال في مرض هودكنز. ومن آثاره السامة، القلق وعدم الارتياح، نعاس، قلة كريات الدم البيضاء، ندرة الصفائح الدموية وفقر الدم.

وأما سمية النخاع العظمي فقد تظهر خلال الأسبوع الثالث.

الجرعة الدوائية هي ٥٠ملغم يومياً ومن ثم تزداد الجرعة تدريجياً حتى تصل إلى ٣٠٠ ملغم يومياً موزعة على ٢-٣ دفعات.

٢- تاموكسفين Tamoxifen (Nolvadex, Tamofen)

إن هذا الدواء من مضادات هرمون الايستروجينات. ولقد وجد مؤخراً بأنه فعال في سرطان البروستاتا وكذلك في سرطان الرحم.

لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي وجد أن هذا الدواء يعطي تحسن في ٤٠-٥٠٪ من المرضى. وكذلك يوجد لهذا الدواء آثار مقوية للجنس وخاصة إذا كان الضعف الجنسي ناتج عن زيادة الهرمونات الأنثوية عند الرجل.

الوحدة السابعة عشر

الهرمونـــات

Hormones

الهرمونـــــات

Hormones

في الكائنات الحية والحيوانات المتقدمة لا بد مـن جهاز ينظم الوظائف الحيوية في الجسم وعلى مستوى عالي من الدقة والاتقان والتكامل. وهذا الهدف مسيطر عليه من قبل جهاز تنظيمي معقد التركيب ويتكون من تداخلات معقدة من الأعصاب والهـرمـونـات (Neuroendocrine Complex) . وهـذا المعقد يتكون من الأجهزة التالية (الجهاز العصبي المركزي CNS ، الجهاز العصبي الذاتي ANS ، ومن الغدد الصماء (Endocrine Glands) . حيث تتـداخـل هذه الأجهزة وتتعاون فيما بينها للقيام بتنظيم العمليات الحيوية في جسم الإنسـان مثـل: الـدم ودورته في الجسم، التنفس، الهضم، الاخراج وكذلك التناسل. حيث يعمل ANS وهرمونات الغدد الصماء على نقل المعلومات والرسائل من مركز القيادة العليا (CNS) إلى بقية الأعضاء في الجسم وفي المقابل فإن هذه الرسائل تؤثر على عمل CNS .

الغـدد الصمـاء: تتكون الغدد الصماء من مجموعة من الخلايا المتخصصة جداً الموجودة في مناطق معينة في الجسم. تعمل هذه الخلايا على تكوين وإفراز مواد متخصصة وإفرازات معينة وخاصة بها إلى الدم مباشرة من دون أن يكون لها قناة خاصة. وهذه الإفرازات تسمى بالهرمونات.

ما هو !الهرمون: WHAT IS A HORMONE

إن أصل كلمة هرمون مشتق من اللاتينية من كلمة Hormao وتعني «يحمل على» أو «يُكره على» أو «يجبر على»، ويمكن تعريفه بأنه مادة تفرز من خلايا متخصصة

جداً وتنتقل إلى مكان آخر حتى تعطي مفعولها على أنسجة أو أعضاء معينة.

ويمكن للهرمون أن يؤثر على غدد صماء أخرى فيؤدي إلى زيادة أو تثبيط إفرازات هذه الغدد مثل الهرمونات المنظمة المفرزة من تحت المهاد، وكذلك يمكن للهرمون أن يؤثر مباشرة على الأنسجة والأعضاء مثل (هرمون النمو).

التركيب الكيميائي للهرمونات:

تتركب هرمونات الغدد الصماء من أحد الآتية:

أ - ببتايدات **Peptides** : الهرمون المنظمة المفروزة من تحت المهاد، هرمونات الفص الداخلي للغدة النخامية، بيثريسين، بتوسين، انسولين، جلوكاجون.

Glucagon, Insulin, Pitocin, Pittressin, Anterior Pituitary hormone, Hypothalamic Regriatory Hormones

ب - ستيرويدات: **Steroids**

هرمونات قشرة الكظرية، وكذلك هرمونات الغدة التناسلية.

Gonadal Hormones, Adrenocortical Hormones

جـ - أمينات الكاتوكول: **Catecholamines**

مثل أدرينالين، نورادرينالين Adrenaline, Noradrenaline

د - **Iodothyronines** : مثل Triiodothyronine, Thyroxin

تنظيم وإفراز الهرمونات Regulation And Release Of Hormone

يفرز الهرمون مباشرة إلى الدم وبالنسبة لهرمونات الغدة النخامية فإنها تفرز بالدم بشكل موجات ذات تردد معين. إلاّ أنه هناك بعض العوامل التي تؤثر على إفراز هذه الهرمونات. ومن هذه العوامل:

١ـ يعمل على الغدة النخامية ما يسمى المحفزات أو المثبطات .Inhibitors Releasing) (Releasing وهـذه تفـرز من تحت المهـاد Hypothalamus . تعمـل هذه الحـادثات أو المثبطات على الغدة النخامية وتؤدي إما إلى زيادة الافرازات أو التقليل منها.

٢ـ تسبب هرمـونات الغدة النخامية إلى تكوين وإفراز هرمونات أخرى تحث الغدد المتـأثـرة على إفـراز هرمـونـاتها الحاثه هذه (الغدة الدرقية، قشرة الكظرية، الغدة التنـاسلية) في غياب هرمـونـات الغـدة النخامية فإن هذه الغدد تتوقف عن إفرازات هرموناتها وكذلك أيضاً تبدأ في الضمور. لذلك تسمى هرمونات الغدة النخامية التي تسبب إفـرازات الغـدد السـابقـة الذكر بالهرمونات الاغتذائية أو بالهرمونات الحاثة (Trophic Hormones) .

فلو فرضنا أن تركيز هرمونات قشرة الغدة الكظرية قد زاد في الدم، تعتبر هذه الـزيادة إشعار أو رسالة إلى تحت المهاد ليرسل رسائله على شكل مثبطات (RIF) Releax Inhibiting Factors إلى الغدة النخامية حيث يؤدي ذلك إلى نقص إفراز الهرمون الحـاث للغـدة الكـظرية (ACTH) مما يتسبب في نقص تركيز هرمونات قشرة الغدة الكظرية في الدم.

وفي المقابل فإن نقص هرمونات قشرة الغدة الكظرية في الدم فإن هذا ينبه تحت المهاد لإرسال حاثاته إلى الغدة النخامية Releasing Factors (RH) مما يؤدي إلى زيادة إفـراز حاثـات قشرة الغدة الكظرية ACTH من الغدة النخامية مسبباً في زيادة تركيز هرمونات قشرة الكظر.

٣ـ هناك أحياناً قد يؤثر على إفراز الهرمونات مواد غير هرمونية بل مواد كيميائية موجوده في الدم. مثلاً فإن نقص الجلوكوز في الدم يثبط من إفراز الأنسولين من البنكرياس وكذلك يزيد من إفراز هرمون النمو. وكذلك فإن زيادة تركيز الجلوكوز في الدم يؤدي إلى زيادة في إفراز الأنسولين من البنكرياس وكذلك يثبط من إفراز هرمون النمو.

هرمونات الغدة النخاميـــة

Pituitary Hormones

أهمية تحت المهاد في عمل الغدة النخامية :

من الدراسات الأخيرة التي تمت على هذا المساق بواسطة مجموعة هاريس Harris في جامعة اكسفورد، اتضح أن هناك تحكم في إفرازات الغدة النخامية من قبل تحت المهـاد Hypothalamus . لقد تبين أن تحت المهاد يرسل مواد كيميائية معينة أحياناً لها تركيبات معروفة تسمى هرمونات وأحياناً أخرى ليس لها أي تركيب كيميائي هرموني وتسمى محفزات إلى الغدة النخامية تؤدي إلى إفراز هرمونات الغدة النخامية .

وهـذا ما يسمى (بالهرمونات المنظمة تحت المهادية) Hypothalamic Regulatory Hormones

هذه الهرمونات المنظمة تحت المهادية هي :

١ـ Thyrotrophin (TRF)

٢ـ Leutinizing Hormone :LH) RF Gonadal Hormone (RF)

٣ـ Follicolar Stimulating Hormone (FSH) RF

٤ـ Growth Hormone GH RF

٥ـ Corticotrophin CRF

٦ـ Prolactin PRF Melanocyte Stimulating Hormone MSH RF

٧ـ Growth Hormone Release Inhibiting Factors GH RIF (Somatostatin)

٨ـ Melanocyte Stimolating Hormone Release Inhibiting Factor MSH RIF

٩ـ PIF Prolactin Release Inhibiting Factor

هرمونات الغدة النخامية Pituitary Hormones

تتكـون الغـدة النخـامية من ثلاثة فصوص، الفص الأمامي Adenohypophysis

والفص الخلفي Neurohypophysis ، وكذلك الفص الأوسطي.

إن الغدة النخامية تحتوي على وجود كثيف من الأوعية الدموية. وأيضاً هناك دورة بابية Portal Circulation حيث عن طريق هذه الـدورة يتم وصـول المحفزات من تحت المهاد إلى الغدة النخامية.

هرمونات الفص الأمامي Anterior Lope Hormones

يفرز الفص الأمامي للغدة النخامية الهرمونات التالية:

١- هرمون النمو Growth Hormone GH

٢- الهرمون الحاث لقشرة الكظر Adreno Cortico Trophic Hormone ACTH

٣- الهـرمون الحاث للغدة الدرقية Thyroid Stimulating (TSH) Thytrophic Hormone (TH) Hormone

٤- الهرمونات الحاثة للغدد التناسلية Gonado Trophic Hormones G TH

وتتكون هذه الهرمونات من الهرمونات التالية:

أ - الهرمون الحاث لنضوج الحويصلات عند النساء ولنضوج الحيوانات المنوية عند الرجال Follicolar Stimulating Hormone - FSH

ب - الهـرمـون الحـاث لتكوين الهرمونات الجنسية Leutinizing Hormone (LH) عند النسـاء Interstitial Cell Stimulating Hormone ICSH عند الرجال.

جـ - الهـرمـون الحاث لإفراز الحليب Lutpotrophic Hormone LTH ويسمى أيضاً ب البرولاكتين Prolactin أو Lactogenic Hormone

١- هرمون النمو Growth Hormone (Somatotrophin)

يسبب هرمون النمو ما يلي:

أ - يؤدي إلى زيادة النمو الطولي في العظام وكذلك يؤدي إلى النمو في الأنسجة

وكذلك يؤدي إلى زيادة سمك الجلد.

ب ـ يؤدي إلى زيادة تكوين البروتين في الجسم وهذا يؤدي إلى نقص في تركيز الأحماض الأمينية في الدم والبول.

جـ ـ يؤدي إلى زيادة نسبة السكر في الدم.

د ـ يحافظ على كمية الجلايكوجين في عضلة القلب.

هـ ـ الإقلال من الدهون في الجسم سبب نقص تكوين الأحماض الدهنية من الجلوكوز.

٢ـ الهرمون الحاث لقشرة الكظر Adreno Corticotrophic Hormone ACTH

لهذا الهرمون تأثيران أولاهما على قشرة الكظر والأخرى على غير قشرة الكظر.

أ ـ تأثيره على قشرة الكظر يؤدي إلى:

- زيادة إفراز وتكوين Cortisol الكورتيزول.
- تكوين وإفراز الكورتيزون Corticosterone.
- إفراز وتكوين الألدوستيرون Aldosterone.

ب ـ تأثيره على غير قشرة الكظر:

- يشجع تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية.
- يزيد من استعمال الأحماض الأمينية والجلوكوز في داخل الخلية.
- يزيد من إنتاج الأنسولين.

٣ـ الهرمون الحاث للغدة الدرقية Thyrotrophic Hormone TTH

يسمى أيضاً Thyroid Stimolating H TSH

ويحث هذا الهرمون الغدة الدرقية على أخذ كمية أكبر من اليود وتكوين وإفراز هرمون الثايروكسيد. ويؤدي نقصه إلى قصور هذه الغدة وزيادته إلى زيادة نشاطها.

٤ـ الهرمونات الحاثة للغدد الجنسية Gonadotrophic Hormones   Gn TH

أ ـ الهرمون الحاث للغدة الجنسية والذي يسبب نضوج الحويصلات عند النساء ونضـوج الحيوانـات المنـوية عنـد الـرجـال. ويسمى هذا الهـرمون FSH Follicular Stimulating Hormone ويؤدي هذا الهرمون إلى:

- يؤدي إلى نضوج الحويصلة عند النساء Graflian Follicle
- يؤدي إلى تكين ونضوج الحيوانات المنوية عند الرجال.

ب ـ (LH) Leutinizizing Hormone

- يؤدي إلى اكتمال نضوج الحويصلات النسائية.
- يؤدي إلى إفراز الهرمونات الأنثوية Oestroqen

جـ ـ Interstitial Cell Stimulating H   ICSH

- يؤدي إلى تكوين وإفراز الهرمونات الذكرية Testosteroue المسؤول عن العوامل الذكرية عند الرجل.

د ـ Lactogenic hormone - Lufeotrop-hic Hormone - Prolactin

يؤدي هذا الهرمون إلى إفراز الحليب وكذلك يؤدي إلى بدء واستمرار إدرار الحليب.

هرمونات الفص الأوسطي Hormones Of Intermediaite lobe Of Pituitary

الهرمون الحاث لإفراز الميلانين Melanocyte Stimulating Hormoue   (MSH)

هناك نوعين من هذا الهرمون وهما:

١ـ Alpha MSH

٢ـ Beta MSH

- يسبب هذا الهرمون إذا أعطي يومياً حقناً بكمية ٨ ملغم إلى تلوين الجلد باللون الغامق وكذلك ACTH أيضاً يغمق لون الجلد ولكن قوته التلوينية ١/٣٠ من قوة MSH

ـ كذلك يؤدي MSH إلى زيادة تكوين الدهون.

ـ يؤدي إلى اتساع حدقة العين.

هرمونات الفص الخلفي Posterior Lobe Of Pituitary Hormones

يسمى أيضاً هذا الفص بـ Neurohypophysis واستئصال هذا العضو أو نقص في إفرازات هرموناته يؤدي إلى ظهور الأعراض التالية:

أ ـ كثرة التبول وكثرة شرب الماء.

ب ـ قلة الكثافة النوعية للبول.

وهذه الأعراض مشابه لأعراض مرض السكري ويسمى هذا المرض بالسكري الكاذب Diabetes Insipidus .

ويفرز هذا الفص الهرمونات التالية:

١ـ فاسوبرسين Vasopressin (Pitressin) (ADH) Antidiuretic Hormone

يفرز هذا الهرمون من نواة تحت المهاد وينتقل إلى الفص الخلفي للغدة النخامية حيث يخزن هناك وأهم آثار هذا الهرمون هو:

ـ يسبب احتباس الماء والأملاح ف يالجسم عن طريق زيادة إعادة امتصاص الماء والأملاح من النفرون إلى داخل الجسم ولذلك يسمى هذه الهرمون بالهرمون المضاد لإدرار البول.

ـ بجرعات عالية يسبب هذا الهرمون انقباض العضلات الإرادية بما فيها عضلات الجهاز الهضمية.

ـ كذلك يسبب ارتفاع في ضغط الدم.

٢ـ اكسيتوسين Oxytocin (Pitocin)

أيضاً يفرز هذا الهرمون من نواة تحت المهاد وينتقل إلى الفص الخلفي للغدة

النخامية حيث يخزن هناك وأهم آثار هذا الهرمون هو:

- انقباض عضلة الرحم وحساسية الرحم لهذا الهرمون تزداد بوجود Oestrogen وتقل حساسية الرحم بوجود هرمون Progesterone . يزداد إفراز Oxytocin أثناء الولادة وأثناء الرضاعة.

هرمونات الغدة الدرقية

Thyroid Hormones

تفرز الغدة الدرقية الهرمونات التالية:

١ - Thyroxine

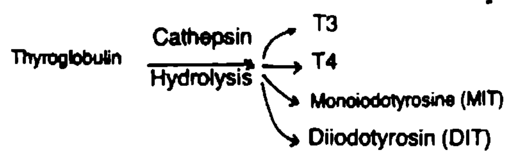
٢ - Triiodothyronine

٣ - Thyrocalcitonin

تخزن هرمونات الغدة الدرقية على شكل جلوبولين Thyroglobulin . ويتحلل هذا المركب Thyroglobulin بواسطة انظيم يسمى Cathepsin ، ويحرر الهرمونات التالية:

Thyroglobulin —Cathepsin / Hydrolysis→ Triiodothyronin T3 ; Tetraiodothyronin (Thyroxin) T4

كل من T3, T4 همـا الشكلان الفعالان من هرمونات الغدة الدرقية، وكذلك يكون ناتج التفاعل أيضاً كالتالي·



تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية:

١ ـ **مولد للطاقة**: يزيد هرمونات الدرق من استخدام الأكسجين وتوليد الطاقة في الأنسجة عدا الدماغ، الغدد التناسلية، العقد اللمفاوية، الطحال.

٢ ـ **النمو**: هرمون الدرقية مهم جداً وضروري لنمو ونضوج الرحم. نقص هرمونات الدرق يسبب التخلف العقلي، وكذلك تخلف وقصور النمو الجسماني الذي يتميز بتأخير في نضوج ونمو العظام.

٣ ـ **على العمليات الاستقلابية**: بجرعات عادية يؤدي إلى تشجيع النمو، وكذلك زيادة تكوين البروتينات، ولكن بجرعات عالية يؤدي إلى تحليل البروتينات.

ـ كذلك تؤدي هذه الهرمونات إلى زيادة امتصاص الجلوكوز من الجهاز الهضمي.

ـ تزيد هرمونات الدرقية من معدل تكوين الكوليسترول في الكبد، وكذلك تزيد من معدل إخراجه من الكبد.

ـ تؤدي هذه الهرمونات إلى احتباس الماء والأملاح في الجسم.

٤ ـ **على الجهاز القلبي الوعائي**:

ـ تزيد من معدل وقوة انقباض عضلة القلب.

ـ تزيد من الناتج القلبي.

٥ ـ **على الجهاز العصبي المركزي**:

ـ يمكن أن يؤدي نقصه إلى التخلف العقلي وتشنجات.

٦ ـ **على الجهاز الهضمي**:

ـ الإسهال والإمساك عرضان مهمان لزيادة هذه الهرمونات في الجسم.

ـ يسبب اضطراباً في الوظائف الجنسية للرجل والمرأة.

الأدوية المضادة للغدة الدرقية Antithyroid Drugs

هي الأدوية التي تقلل من تكوين وإفراز هرمون الدرق، وتستعمل هذه الأدوية في علاج زيادة إنتاج هرمونات الغدة الدرقية. وهذه الأدوية هي:

١ ـ المدرقات Goitrogens

أ ـ مثبطات الحديد مثل : Thiocyanate, Potassium perchlorate

ب ـ Thioamides مثل :

١) مشتقـــات الثيوبوريا Thiourea derivatives وهـــذه المـــركبـات هي Propyl thiouracil, Methyl thiouracil

٢) Methimazole

٣) Carbimazole

ج ـ متفرقات، مثل : السلفوناميدات، Resorcinal, PAS

٢ ـ مركبات اليود.

٣ ـ اليود المشع.

المدرقات، مركبات الثيواميد Goitrogens - Thioamides

الدراق، الجويتر Goiter :

هذا المـرض هو من أسبـاب نقص اليود في الجسم. متطلبات اليود اليومية للجسم هي ١ ـ ٢ ميكروغرام/كغم من وزن الجسم. ويمكن أن تتوفر هذه الكمية بأكل سمك ٢ ـ ٣ مرات في الأسبوع.

فالمدرقات Goitrogens هي الأدوية التي تسبب الدراق، الجويتر. تتدخل هذه الأدوية في تكوين هرمونات الغدة الدرقية، وتقلل من تركيز هذه الهرمونات في الدم، وكذلك تقلل من إفرازها من الغدة النخامية. ومن أهم هذه الأدوية مركبات الثوأميد.

الثيوأميدات Thioamides

من أهم الأدوية التي تنضم تحت هذه المجموعة :

أ ـ Methyl thiouracil

ب ـ Propyl thiouracil

ج ـ Carbimazole

د ـ Methimazole

لهـذه الأدوية آلية فعـل متشـابهة وتأثيرات متشابهة، ولكن تختلف فيما بينها بالجرعات وبالتأثيرات الجانبية.

آلية الفعل Mechanism of action

تغلق هذه الأدوية وتثبط من تكوين هرمونات الغدة الدرقية عن طريق تثبيط ازدواج Iodotyrosins وتثبيط تحويل MIT إلى DIT ، وكذلك تثبط من تكوين MIT ، وكذلك فإن بربويل ثيوبراسيل يثبط من تحويل T4 إلى T3 ، وكذلك يثبط من الآثار الدوائية ل T4 وليلس له تأثير على الآثار الدوائية ل T3

الامتصاص، التوزيع والاطراح Absorption, Distribution & Exxcretion

تمتص هذه الأدوية جيداً من الجهاز الهضمي بعد أخذه فموياً. ويستمر مفعول هذه الأدوية ما يقارب من ٨ ساعات. ولذلك تعطى هذه الأدوية كل ٦ ساعات. تطرح هذه الأدوية عن طريق الحليب، وتستطيع أن تخترق غشاء المشيمة.

الآثار الجانبية Adverse Reactions

ـ حمى، طفح جلـدي، ورم في القدم، ألم في المفاصل، سقوط الشعر.
ـ قلة كريات الدم البيضاء، قلة الصفائح الدموية.
ـ خراب الكبد.

هرمونات جارات الدرقية Parasthyroid Hormones

عادة يوجد زوج من الغدد جارات الدرقية في كل جهة من الغدة الدرقية. وتتكون الغدد جارات الدرقية داخلياً من نوعين من الخلايا:

أ ـ **خلايـا مفرزة فعالة**: تحتوي على خلايا متخصصة ووسائل لإفراز الهرمونات،

وتحتوي على ما يسمى بجهاز جولجي Golgi apparatus

ب ـ **خلايا غير فعالة:** أي لا تحتوي على وسائل ومميزات لإفراز الهرمونات.

أثر استئصال جارت الدرقية أو نقص إفرازاتها:

- إن الغدد جارات الدرقية مهمة للحياة. واستئصالها يؤدي في النهاية إلى الموت.
- الكزاز ينتج عن نقص في إفرازات الغدد جارات الدرقية، وكذلك ينتج هذا المرض عن نقص تركيز الكالسيوم في الدم.

الكزاز Tetany

يمكن أن يعرف الكزاز بأنه الظاهرة التي تسبب زيادة حساسية العضلات والأعصاب، وزيادة استثارتها، والذي يكون بسبب نقص في تركيز ايونات الكالسيوم في البلازما.

وتظهر الأعراض السريرية للكزاز على شكل انقباضات بالعضلات العشوائية. وفي أسهل حالاته يمكن أن يكون على شكل تقلصات خفيفة وتشنجات في العضلات.

هرمونات جارات الدرقية:

تفرز الغدد جارات الدرقية هرموناً هو: هرمون جارات الدرقية Parathyroid Hormone (PTH)

PTH

يعتبر PTH المنظم الأول والأكثر فعالية في تنظيم تركيز زالكالسيوم في المنطقة خارج الخلوية، أو في السائل الخارج خلوي (ECF) Extracellular Fluid ويتكون PTH من ٨٤ حامضاً أمينياً على شكل Palypeptides . ومن أهم تأثيراته:

- ينظم تركيز الكالسيوم في السائل الخارج الخلوي بتأثيره على العظام وعلى الكلى، حيث يزيد من معدل انتقال الكالسيوم من العضلات الإرادية ومن داخل المرشح

الكبيبي إلى السائل خارج الخلية.
- يساعد PTH على تحرر الكالسيوم من النسيج العظمي على شكل أملاح.
- يقلل PTH من اطراح البوتاسيوم.
- يساعد PTH على إدرار البول عن طريق تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم.
- يساعد PTH على زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، ولهذا الغرض يتطلب Vit D . ويكون دور PTH في هذا السبيل دوراً غير مباشر حيث أن PTH ينظم من تكوين الشكل الفعال من Vit D وهي 1.25 dihydroxycalciferol في الكلى.
- يقلل PTH من كمية الكالسيوم المطروحة في الحليب، وبذلك يساعد على الحفاظ على الكالسيوم في الجسم.
- يقلل PTH من حجم الغدد جارات الدرقية حيث يؤدي إلى تغيير في جسم جولجي.

* **Calcitonin**

إن هذا الهرمون هو أيضاً من الهرمونات المنظمة لتركيز الكالسيوم والعظام في الجسم. يعتبر الكالسيتونين عاملاً قوياً في تقليل نسبة الكالسيوم في الدم، وتقليل الفوسفات من الجسم، والذي يعتبر أنه مضاد في عمله ل PTH .

يعتبر هذا الهرمون من هرمونات الغدة الدرقية. وتأثيراته:

- يقلل من تركيز الكالسيوم في الدم عن طريق:
  أ - تشجيع اطراح الكالسيوم من الجسم.
  ب - تشجيع استثمار الكالسيوم في بناء النسيج العظمي.

هرمونات الغدة الكظرية

Hormons of the Adrenal

تتكون الغدة الكظرية من جزئين يختلفان عن بعضهما بالأصل، التركيب، وبالوظائف، وهما:

أ ـ قشرة الكظرة Adrenal cortex

ب ـ لــب الكظرة Adrenal Medulla

قشرة الغدة الكظرية The Adrenal Cortex

إن قشرة الكظرة مغلفة بواسطة طبقة سميكة تسمى بالحافظة، ويلي الحافظة ثلاث طبقات من الخلايا هي:

أ ـ الطبقة الكبيبية Zona Glomerulosa

ب ـ الطبقة الحزميـة Zona Fasciculata

ج ـ الطبقة التشابكية Zona Reticularis

تفـرز الـطبقـة الكبيبية الهرمونات المعدنية، وتفرز الطبقة الحزمية الهرمونات القشرية السكرية، بينما تفرز الطبقة المتشابكة الهرمونات الجنسية.

هرمونات قشرة الكظر The Adrenal Cortex

تفرز قشرة الغدة الكظرية ثلاثة أنواع من الهرمونات وهي:

أ ـ الهرمونات القشرية المعدنية: Mineralocorticoids

تؤثـر هذه الهـرمـونـات على استقلاب المعادن والأملاح والماء في الجسم، وخاصة في الكلية، وأهم هذه الهرمونات في الإنسان هي:

١ ـ الألدوستيرون Aldosterone

٢ ـ ديوكسي كورتيكوستيرون (DOC) 11-Deoxycorticosterone

٣ ـ هيدروكسي ديوكسي كورتيكوستيرون (HDOC) 18 hydroxy-11-Deoxycorticosterone

يعتبر الألدوستيرون من أهم هرمونات هذه المجموعة. من أهم تأثيرات هذا الهرمون هو:

ـ يسبب انحباس الصوديوم والماء في الجسم.

ـ يسبب اطراح البوتاسيوم من الجسم، حيث يعمل على الأنبوب المتعرج البعيد،

ويساعد على تبديل الصوديوم في البوتاسيوم، فيسبب إعادة امتصاص الصوديوم واطراح البوتاسيوم.

- تأثيره على الماء قليل، ولكن الماء عادة ما يتبع الصوديوم فيؤدي إلى زيادة الماء خارج الخلوي.

- إذا أعطي الألدوستيرون لفترة طويلة فإنه في بداية المرحلة يؤدي إلى انحباس الصوديوم والماء في الجسم، ولكن ما يلبث أن يعود الوضع طبيعياً بعد ٣ ـ ٥ أيام. تسمى هذه الظاهرة «بظاهرة الهروب» حيث يهرب الصوديوم من تأثير الألدوستيرون. آلية هذه النظرية غير معروفة لحد الآن.

- يؤدي إلى إعادة امتصاص الصوديوم من العرق، اللعاب ومن إفرازات الجهاز الهضمي.

- تأثيره محدود وقليل جداً على استقلاب المواد الكاربوهيدراتية والبروتينية.

- ليس له تأثير ضد الالتهابات، ولكنه يزيد من قوة الالتهابات.

ب ـ الهرمونات القشرية السكرية Gluco Corticoids

تفرز هذه الهرمونات من الطبقة الحزمية من قشرة الكظر. وتؤثر هذه الهرمونات على استقلاب المواد الكاربوهيدراتية، البروتينية والمواد الدهنية، وتأثيرها محدود جداً على الأملاح والماء. ومن هذه الهرمونات هي:

١ ـ كورتيزول، هيدروكورتيزون، مركب ف 1- Cortisol, Hydrocortisone, Compound F

٢ ـ كورتيكوستيرون 2- Corticosterone

هناك بعض المركبات التصنيعية التي تشابه في مفعولها هذه الهرمونات، وهي:

أ ـ بريدنيزلون Prednisolone : هذا هرمون تضييعي بالكامل ٣ مرات أقوى من الكورتيزول.

ب ـ ديكساميثازون Dexamethasone : هذا الهرمون تضييعي بالكامل وهو ١٩٠ مرة أقوى من الكورتيزول، له تأثير مضاد للالتهابات.

ج ـ فلوروكورتيزول Fluorocortisol : هذا هرمون تضـيـعي أيضاً، وهو ١٢ مرة أقوى من الكلورثيكوستيرون، وأيضاً له مفعول قوي مشابه لمفعول الهرمونات القشرية المعدنية.

تأثيرات الهرمونات القشرية السكرية

على استقلاب المواد الكاربوهيدراتية:

أ ـ تؤدي إلى زيادة تكـوين الجلوكـوز من الأحمـاض الأمينية الناتجة عن انحلال البروتينات خارج الكبد.

ب ـ زيادة تكوين الجلايكوجين في الكبد.

ج ـ يقلل استهلاك الجلوكوز في المناطق الطرفية، ويكون ذلك نتيجة زيادة استهلاك الدهون.

د ـ زيادة تركيز اللاكتات والبايروفات في الدم Lactate and Pyruvate

هـ ـ زيادة تركيز الجلوكوز في الدم.

و ـ زيادة مقاومة الكاربوهيدرات للأنسولين.

على استقلاب المواد البروتينية:

أ ـ زيادة عمليات انحلال أو هدم البروتينات خارج الكبد إلى أحماض أمينية.

ب ـ زيادة تكوين البروتينات في الكبد من الأحماض الأمينية التي تكونت بعدانحلال البروتينات خارج الكبد.

ج ـ زيادة تركيز الأحماض الأمينية في الدم.

على استقلاب المواد الدهنية:

أ ـ المساعدة على انتقال الأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية إلى الكبد.

ب ـ كثرة استعمال هذه الهرمونات يؤدي إلى إعادة توزيع الدهون في الجسم، وذلك باختفاء الدهون من الأطراف وتركيزها في العنق والرقبة (عنق الثور Buffalo hump)، وكذلك تركيزها في الوجه (الوجه القمري Moon face)

على استقلاب الأحماض النووية :

أ ـ تثبط هذه الهـرمـونـات من تكـوين RNA, DNA في خلايا الجهـاز اللمفـاوي والأنسجة ، ولكنها في الكبد تؤدي إلى زيادة تكوين RNA

أثناء الصوم :

يحتاج الدماغ إلى المواد الكاربوهيدراتية لتوليد الطاقة ، وأثناء الصوم أو أثناء فترات الانقطاع عن الطعام لمدة طويلة ، فإن هرمونات قشرة الكظرة السكرية توفر الكاربوهايدرايت للدماغ ومنعه أو تقليله في الأطراف . ولذلك تعتبر هذه الهرمونات هي هرمونات الصوم .

ضد الالتهابات :

لهذه الهرمونات تأثيرات ضد الالتهابات عن طريق :

أ ـ لهـا فعل مضاد للمواد القابضة حيث تؤدي إلى زيادة جريان الدم في الأماكن والأوعية الدموية المنقبضة .

ب ـ تقلل من إفراز Bradukinin الذي يزيد من القوة الانقباضية لأمينات الكاتكول .

ج ـ يقلل من نفاذية الأوعية الدموية وبالتالي يمنع وصول البروتينات إلى الأنسجة الملتهبة .

د ـ يثبت من الجدار الخلوي ل Mast Cells ويمنع تحرير المواد التي تسبب أعراض الالتهابات .

على جهاز المناعة الذاتي :

أ ـ تسبب ضمور الغدة الصعترية Thymus

ب ـ تقلل عدد الخلايا اللمفاوية .

ج ـ تقلل عدد Eosinophils

د ـ تتدخل وتثبط من تكوين الأجسام المضادة .

على ميزان الأملاح والماء في الجسم :

أ ـ تحافظ على حجم الماء خارج الخلوي وتمنع دخول الماء إلى داخل الخلية.

ب ـ تزيد من كمية الترشيح الكبيبي.

ج ـ تمنع إعادة امتصاص الماء من النفرون.

د ـ الكورتيزول يضاد في عمله لعمل هرمون ADH ويؤدي إلى زيادة التبول الخالي من الأملاح.

هـ ـ على الأملاح: يساعد على إعادة امتصاص الصوديوم مثل الألدوسيترون، ولكن مفعول الكورتيزول أضعف من مفعول الألدوستيرون.

هذه الهرمونات تنبه الجهاز العصبي المركزي.

على الجهاز الهضمي:

أ ـ يزيد من حساسية مخاطية المعدة للمواد المخرشة.

ب ـ يزيد من إفراز حامض المعدة.

على العظم:

أ ـ تقلل من امتصاص الكالسيوم من الجهاز الهضمي.

ب ـ تزيد من اطراح الكالسيوم في البول.

على العضلات الإرادية:

أ ـ تسبب ضعف العضلات ونحفها وضمورها بسبب انحلال البروتين.

على الجهاز القلبي:

أ ـ الكورتيزول يتغلب على انخفاض ضغط الدم المصاحب لمرض أديسون.

ب ـ تؤدي زيادة الكورتيزول إلى زيادة الدهون والكوليسترول في الدم ما يؤدي إلى تصلب الشرايين كما يلاحظ في مرض كوشن Cushing's Syndrome

ج ـ يزيد الكورتيزول ويقوي من التأثير القابض للأوعية الدموية للأدرينالين والنورأدرينالين.

د ـ يثبط الكورتيزول من الأنظيم COMT (الأنظيم الذي يخرب الأدرينالين والنورأدرينالين).

ج ـ الهرمونات القشرية الجنسية :

تفرز هذه الهرمونات بكميات قليلة جداً من قشرة الكظر، ومكان إفرازها الطبيعي هو الأعضاء التناسلية عند الرجل والمرأة، ومن هذه الهرمونات :

أ ـ الأندروجينات ـ الهرمونات الذكرية Androgens :

- Testosterone
- Dehydroepiandrosterone
- Delta-5-Androstenedione
- 11-Beta-Hydroxyandrostene dione

ب ـ الهرمونات الأنثوية :

- Progesterone
- Oestradiol

وسوف نأتي إلى ذكر هذه الهرمونات لاحقاً.

هرمونات لب الغدة الكظرية Adrenal Medulla Hormones

تفرز هذه الغدة الهرمونات التالية، وتسمى ب امينات الكاتكول Catecholamines

أمينات الكاتاكول Catecholamines

أ ـ الأدرينالين Adrenaline

ب ـ نورأدرينالين Noradrenaline

ج ـ دوبامين Dopamine

ولقد تم التعرض لهذه الهرمونات بالتفصيل سابقاً.

مرض السكري

Diabetes Mellitus

مقدمة:

من الممكن تعريف مرض السكري بأنه خلل في استقلاب المواد الكربوهايدراتية، البروتينية والدهنية. يتميز بارتفاع نسبة تركيز الجلوكوز في الدم Hyperglycemia ، وكذلك ظهور الجلوكوز في البول Glycosuria . بالرغم من وجود أعراض أخرى، إلاّ أن هذا المرض يعزى إلى نقص هرمون الأنسولين Insulin في الجسم. وقد يكون النقص في الأنسولين كلي أو جزئي.

أنواع مرض السكري:

هناك ثلاثة أنواع من السكري نلخصها فيما يلي:

١ ـ السكري الذاتي، الأولي Idiopathic, Primary Diabetes

شائع الحدوث، ومعظم الحالات المعروفة تقع تحت هذا النوع من السكري، ويمكن أيضاً تقسيم هذا النوع إلى القسمين التاليين. ومما يميز هذا النوع به هو أنه مجهول السبب، وليس هناك سبب عضوي ظاهري ومحدد يعزى له نقص الأنسولين في الجسم.

أ ـ Type I ـ **الصبياني Juvenile Onset** : ويسمى هذا النوع أيضاً بأنه السكري المعتمد على الأنسولين Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) ، ويتميز هذا النوع بأنه يظهر في فترة مبكرة من حياة المريض، وفي أول عمره، وخاصة في مرحلة

الطفولة. وهذا النوع يجب أن يعالج بسرعة فائقة وحين تشخيصه، ويكون سببه نقصاً كلياً للأنسولين، ويكون العلاج بإعطاء الأنسولين.

ب ـ Type II ـ البلوغي Maturity Onest : ويسمى هذا النوع أيضاً بأنه غير المعتمد على الأنسولين Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) . يظهر هذا النوع في العمر المتقدم (بعد ٣٥ سنة)، وتكون أعراضه بطيئة، وأقل خطورة من أعراض النوع الأول. ويكون العلاج باستعمال الأدوية الخافضة للسكر من غير الأنسولين، ومن الممكن أيضاً أن يسيطر على هذا النوع من غير أدوية، مثل التحكم في الأكل. . .

٢ ـ سكري الحمل Gestational Diabetes

في بعض النساء يظهر زيادة في نسبة الجلوكوز في الدم أثناء فترة الحمل فقط. يعالج هذا النوع بإعطاء الأنسولين لأن الأدوية الأخرى غير آمنة في الحمل.

٣ ـ السكري الثانوي Secondary Diabetes

قد يظهر زيادة في تركيز الجلوكوز في الدم بسبب وجود بعض الحالات التالية:

أ ـ زيادة إفراز الهرمونات المولدة للسكر مثل: Glucagon, GH, Cortisol

ب ـ بعد، استئصال البنكرياس لوجود مرض فيها.

ج ـ نتيجة تعاطي بعض الأدوية مثل: موانع الحمل الفموية، مدرات البول، Phenytoin, Diazoxide, Chlorpromazine

العمليات الاستقلابية وخللها في مريض السكري:

أ ـ استقلاب المواد الكاربوهايدراتية:

إن نقص الأنسولين يسبب خللاً كبيراً في استقلاب المواد الكاربوهايدراتية، وينتج عنها زيادة تركيز السكر في الدم Hyperglucemia :

١ ـ زيادة تكون الجلوكوز: تكوين الجلوكوز في الكبد يزداد معدله ولا يقف عند

الأكل، وذلك لغياب الأنسولين.

٢ ـ تثبيط استهلاك الجلوكوز الطرفي.

ب ـ استقلاب الدهون:

١ ـ زيادة انحلال الجلسريدات Triglycerides

٢ ـ تثبيط تكوين Triglycerides في الكبد والأنسجة الدهنية

٣ ـ تثبيط انتقال Triglycerides من الدم إلى الأنسجة الدهنية.

وتكون المحصلة النهائية لهذه العمليات هي زيادة تركيز الأحماض الدهنية و Triqlycerides في الدم. تستقلب الأحماض الدهنية في الكبد إلى كيتونات Ketones ومما يتسبب في حالة Ketoacidosis وهذا التعبير يعني تكون أو وجود الكيتونات في الدم.

ج ـ استقلاب البروتينات:

١ ـ تثبيط تكوين البروتينات.

٢ ـ انحلال البروتينات إلى أحماض امينية حيث تستخدم هذه الأحماض الأمينية في الحصول على الطاقة.

الأنسولين ومستحضراته

Insulin and its Preparations

الأنسولين هو هرمون يفرز من خلايا بيتا من البنكرياس أو جزر لانجرهانس. إن الأنسولين هو Polypeptide يتكون من سلسلتين من الأحماض الأمينية تسمى السلسلة A ، والسلسلة B . ترتبط هاتان السلسلتان بواسطة جسرين من Disulfide السلسلة A تتكون من ٢١ حامضاً أمينياً، وسلسلة B من ٣٠ حامضاً أمينياً.

تتكون جزر لانجرهانس Islets of Langerhans من ثلاثة أنواع من الخلايا هي:

أ ـ خلايا ألفا A : تفرز هرمون Glucagon

ب ـ خلايا بيتا B : تفرز هرمون Insulin

ج ـ خلايا D : تفرز هرمون Gastrin

يخزن الأنسولين في خلايا بيتا، ومما يساعد على خزنه هو عنصر الخارصين (Zn) حيث يجعل الأنسولين قليل الذوبان.

تنتج Islets of Langerhans الموجودة في بنكرياس الرجل الطبيعي حوالي ٥٠ وحدة أنسولين في اليوم. يفقد الجسم حوالي نصف هذه الكمية بالاستقلاب في الكبد منذ الدورة الأولى، ولذلك يستعيد الجسم من حوالي ٢٥ وحدة أنسولين يومياً.

العوامل التي تساعد على إفراز الأنسولين Insulin Release Factors

١ ـ **الجلوكوز**: يعتبر الأنسولين أقوى وأشد منبه لتكوين وإفراز الأنسولين. إن أي زيادة ولو كانت قليلة في الشريان المغذي للبنكرياس تؤدي إلى إفراز الأنسولين المتكون سابقاً من مخزنه وتؤدي أيضاً إلى تكوين كمية أخرى من الأنسولين.

٢ ـ **Arginin** : من الأحماض الأمينية التي تزيد من إفراز الأنسولين.

٣ ـ **الأحماض الدهنية**: تساعد أيضاً على إفراز الأنسولين.

٤ ـ **هرمونات الجهاز الهضمي والأمعاء**: مثل: Pancreozymin, Gastrin : تزيد من إفراز الأنسولين.

٥ ـ **Glucagon** : الذي يفرز من خلايا الفا المجاورة يساعد أيضاً على إفراز الأنسولين.

٦ ـ **الجهاز العصبي المركزي**: يزيد إفراز الأنسولين بإثارة النظير الودي.

التأثيرات الدوائية Pharmacological Actions

في الكبد:

ـ يزيد من استخدام الجلوكوز في تصنيع الجلايكوجين.

ـ يزيد من تكوين وتخزين الجلايكوجين.

- الإقلال من تحلل الجلايكوجين.

في النسيج الدهني:

- الأنسولين يغير من نفاذية الخلايا في النسيج الدهني، ويشجع زيادة استهلاك الجلوكوز، وزيادة انتقال الجلوكوز إلى داخل النسيج. وهذا يزيد من تكوين الجلسرول وتكوين ثلاثي الجلسرين Triglucerides (Lipogenesis)

مستحضرات الأنسولين:

إن الأنسولين المستعمل في الأسواق حالياً مستخلص من بنكرياس الأبقار والخنازير. وفي المدة الأخيرة ظهر في الأسواق الأنسولين الإنساني. ويسوق الأنسولين بتركيزات مختلفة حيث كان يسوق بتركيز ٤٠ أو ٨٠ وحدة/ملل. ولكن معظم مستحضرات الأنسولين الآن توجد بتركيز ١٠٠ وحدة دولية/١ملل.

في الماضي أيضاً، كانت الحقنة مقسمة إلى ٢٠ قسماً في ١ ملل. ولكن الآن، فإن حقنة الأنسولين مقسمة إلى عشرة أقسام رئيسية، وكل من هذه الأقسام مقسمة إلى ١٠ أجزاء. هذا يعني أن كل جزء على حقنة الأنسولين يرمز إلى وحدة واحدة، مما يجعل هذا النظام أسهل من النظام الأول.

يمكن تقسيم مستحضرات الأنسولين على حسب سرعتها في التأثير إلى ٤ أقسام وهي:

١ - مستحضرات الأنسولين ذات تأثير سريع وقصير الأجل، مثل:

Humulin S, Human Actrapid, Atrapid (HC), Neurtral Insulin, Soluble Insulin

٢ - مستحضرات الأنسولين ذات تأثير متوسط السرعة ومتوسط الأجل:

Human Monotard, Humulin (Isophan), Monotard (MS), Lentet, Semilente

٣ - مستحضرات الأنسولين ذات تأثير بطيء وطويل الأجل:

(Ultratard MC), Insulin Zinc Susp Ultralente, Protamine Zinc Insulin

٤ ـ مستحضرات الأنسولين ذات تأثير سريع ومتوسط الأجل:

Rapitard MC, Biphosic Insulin

ومما يجدر ذكره أن الأنسولين الذائب هو ذو التأثير السريع، وأيضاً هو ذو المفعول القصير الأجل، لأنه يتخرب بسرعة في الكبد. ولنا فيما تفعله خلايا بيتا في البنكرياس بتخزين الأنسولين بوجود عنصر الخارصين Zn أكبر عبرة لتقليل من تخريب الأنسولين، حيث وجد أن عنصر الخارصين يعمل على جعل الأنسولين أقل ذائبية، أي يخزن الأنسولين على شكل مركب مكون من كل من الخارصين Zn ، والأنسولين. يتحرر الأنسولين من هذا المركب عند اللازم كما ذكر سابقاً.

ولذلك استفيد من هذه الخاصية بإضافة عنصر الخارصين Zn إلى مستحضرات الأنسولين لكي نطيل من مفعوله، حيث يتحد الخارصين مع الأنسولين ليقلل من ذائبية الأنسولين، وبالتالي يطيل من مفعوله.

ولقد وجد أيضاً أن مادة Protamine تطيل من مفعول الأنسولين.

Preperation	Origen	Highly Purified	Start of Action	High Concent-ration	Duration of Action
Group 1					
Neutral Insulin	Beef	No	0.5	3	6
Actrapid (MC) neutral	Pork	Yes	0.5	3	7
Human Actrapid	Human	Yes	0.5	3	7
Group 2					
Insulin Zinc Susp (Semilente)	Beef	No	1.5	5	16
Insulin Zinc Susp Lente	Beef	No	1	5	14
Monotard MC (IZ lente)	Pork	Yes	1.5	8	24
Isophan (NPH) Insulin	Beef	No	1.5	6	18
Humuën (Isophan)	Pork	Yes	1.5	6	18
Human Monotard	Human	Yes	1.5	6	18
Group 3					
Protamine Zinc Insulin (PZI)	Beef	No	3	10	36
Insulin Zinc Susp Ultralente	Beef	No	3	10	36
Ultratard MC	Beef	Yes	3	10	36
Group 4					
Biphasic Insulin	Beef/Pork	No	0.5	8	24
Rapitard MC	Beef/Pork	Yes	0.5	8	24

خافضات سكر الدم

Hypoglycemic Agents

خافضات سكر الدم هي تلك الأدوية التي تعطى وتسبب نقص تركيز الجلوكوز في الدم بعدة طرق. ويمكن أن نصنف خافضات السكر حسب التركيب الكيميائي لهذه الأدوية، وهي كالتالي:

أ ـ مركبات سلفونات اليوريا **Sulfonylureas**

(Rastinon) Tolbutamide
(Diabenese) Chlorpropamide
Acetahexamide
Tolazamide
(Oramide, Euglucon, Daonil) Glibenclamide
(Dimicrone) Glpezide

ب ـ مركبات البايفوتانيد:

Phentormin
(Glucophage) Metformin

١ ـ مركبات سلفونات اليوريا **Sulfonylureas**

تخفض هذه المركبات جلوكوز الدم في الأشخاص المصابين بالسكري وفي الأشخاص العاديين، ويكون تأثيرها الأول على نسبة الأحماض الدهنية حيث تقلل من زيادة الأحماض الدهنية في الجسم، وهذه الأدوية فعالة بوجود بنكرياس يعمل وصالح للعمل.

تأثيرات هذه الأدوية هي:

ـ تساعد على تحرر الأنسولين من خلايا بيتا من البنكرياس ببطء ولمدة طويلة نوعاً ما.

- تثبط هذه الأدوية من تكـوين أو تصنيع الجلوكـوز عن طريق منـع انحـلال الجلايكوجين في الكبد.
- تقلل من تخريب الأنسولين.
- لا تساعد ولا تؤثر على استهلاك الجلوكوز في المناطق الطرفية.

تمتص هذه الأدوية بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي، وتكون مدة مفعولها في الجسم منن ٦ ـ ١٦ ساعة باستثناء Chlorpropamide الذي قد يمتد مفعوله ومكوثه في الجسم إلى ٦٠ ساعة. وهـذه إحـدى المشـاكـل التي يجب الحـذر منهـا مع Chlorpropamide ، حيث يمكن أن يتراكام هذا الدواء في الجسم، مما يسبب نقص السكر في الدم وإغماءة السكر.

تستقلب هذه الأدوية في الكبد وتطرح عن طريق البول.

الأعراض الجانبية:

١ ـ Hypoglycemia : نقص تركيز السكر في الدم قد ينتج عن زيادة الجرعة أو قلة الأكل، وهناك بعض الأدوية التي تزيد من قوة مركبات السلفونات اليوريا في تخفيضه لنسبة سكر الدم مثل: مضادات التخثر Salicylates, Phenylbutazone

٢ ـ يمكن لهذه الأدوية أن تكون السبب في مرض اليرقان Jaundice .

٣ ـ تسبب هذه الأدوية نقص اليود في الجسم.

٤ ـ تزيد من إفراز ADH وبالتالي تساعد على احتباس الماء وزيادته.

٢ ـ مركبات البايغونايد Biguanides

على عكس مركبات سلفونات اليوريا، فإن هذه الأدوية لا تخفض نسبة السكر في الدم عند الأشخاص غير المصابين، ولكنها تخفض نسبة الجلوكوز في الدم لدى الأشخاص المصابين.

- تزيد هذه الأدو من التأثير الخافض لسكر الدم للأنسولين.

- لا تثبط من تكوين الكيتونات في الجسم.
- تقلل من تكوين الجلايكوجين في الكبد.
- تثبط من تكوين الدهون.
- لا تساعد على تحرر الأنسولين من البنكرياس.
- تساعد على زيادة استهلاك الجلوكوز في الأنسجة الطرفية.
- تقلل من امتصاص الجلوكوز من الجهاز الهضمي.

الأعراض الجانبية:

قلق، غثيان، تخمة، ضعف في العضلات، احتكاك.

الهرمونات الجنسية

Sex Hormones

الأندروجينات - الهرمونات الذكرية **Androgens**

الأندروجينات هي هرمونات جنسية تتكون في الخصية، وتشتمل على مجموعة الهرمونات الذكرية التي تتكون في أي مكان آخر في الجسم. وهي المسؤولة عن الرجولة، ومن هذه انهرموبات:

أ - تستورستيرون Testosterone

ب - Delta-4-androstene - 3,17,dion يتكون في الخصية أيضاً.

ج - 17-Ketosteroids تتكون في الكلية (الجهاز البولي).

١ - Testosterone

أهم الهـرمـونـات الـذكرية. يتكون في الخصية، قوي في تأثيره. يفرز هذا الهـرمـون من Intersitial Cells of Leydig (طبقة من الخلايا في الخصية) تحت تأثير الهـرمـون الحـاث من الغدة النخامية الذي يسمى ICSH ، وأحياناً يسمى LH .

وكذلك فإن الخصية تنتج كميات قليلة من Oestrogens .

عنـد الـرجـل العـادي، فإن معـدل إفـراز هرمـون Testosterone من ٤ ـ ٩ ملغم/يومياً. وعند المرأة هناك كميات قليلة من هذا الهرمون يفرز من قشرة الكظر. بعد إفراز التستوسيترون فإنه يمر في الدم ويدور مع دورة الدم لمدة ١٥ ـ ٣٠ دقيقة. بعد ذلك يرتبط ببعض الأعضاء أو يتخرب إلى مواد غير فعالة. وبالنسبة للجزء الذي ارتبط بالأنسجة، فإنه يتحول إلى المركب التالي Dihydrotestosterone .

أهمية Testosterone

- نمو الأعضاء الجنسية عند الرجل.
- ظهور الصفات الجنسية الثانوية عند البلوغ للرجل.
- تزيد من حركة وقوة الإخصاب عند الحيوانات المنوية.
- تثير إفرازات الغدد تحت الجلدية، مما يجعل سطح الجلد دهنياً، ويصاحبه ظهور حب الشباب Acne-Volgaris
- يزيد من تخزين الميلانين في الجلد وبالتالي تغمق الجلد.
- يساعد على نمو الشعر عند الرجل في المناطق التالية: العانة، الوجه، الصدر، وعلى تقليل نمو الشعر في الأماكن الأخرى من الجسم وأحياناً قد يسبب الصلع.
- أثناء البلوغ يؤدي إلى زيادة حجم الحنجرة مما يسبب تغيير نبرة الصوت إلى الصوت البلوغي.
- يسبب الشعور الجنسي عند الرجل، ويزيد من الشهوة الجنسية عنده.
- يزيد من تكوين البروتينات، ويقلل من انحلال البروتينات، وبالتالي زيادة النيتروجين في الجسم.
- سريرياً يستعمل الهرمون التصنيعي بالكامل المشابه ل Testesterone وهو Methyl testosterone

٢ ـ ستيرويدات الكيتونات 17-Ketosteroids

هذه الهرمونات هي ستيرويدات تحتوي على مجموعة كيتون في المكان ١٧ .

ومن أهم هذه المجموعة :

١ ـ Androsterone

٢ ـ Epi androsterone

يفرز في الرجل يومياً (خلال ٢٤ ساعة) ١٢,٥ ـ ١٦,٧ ملغم من هذه الهرمونات، وأمّا المرأة، فإن من ٧ ـ ١٢ ملغم من هذه الهرمونات تفرز كل ٢٤ ساعة.

مضادات الأندروجينات Antiandrogens

أي مركب يثبط أو يتدخل في تأثيرات الأندروجينات يسمى : مضاد للأندروجينات. ومن الطبيعي أن تكون الأستروجينات والبروجستيرونات من ضمن هذه المركبات، وبالإضاة إليها يوجد المركب التالي :

Cyproterone Acetate : يتدخل هذا الدواء في ارتباط Dihydrosterone مع مستقبلاته حيث يمنع من ارتباط الأندروجينات مع مستقبلاتها الموجودة على الخلايا المتأثرة.

Progesterone

يفرز هذا الهرمون من الجسم الأصفر Corpus luteum . والذي يؤدي إلى إفرازه هو هرمون LH . لذلك فإن حقن هذا الهرمون في الجسم يمكن أن يمنع إفراز LH ، وبالتالي يمنع من التبيض عند المرأة.

من تأثيرات هذا الهرمون :

ـ يسبب تثبيط التبيض عند المرأة (Ovulation) ، وبالتالي تثبيط الدورة الشهرية عند المرأة.

ـ المسؤول عن التغييرات البروجستيرونية في الرحم، التغييرات الدورية في الحوض والمهبل.

ـ كذلك يساعد على زيادة إفرازات في مخاطية قناة فالوب والتي هي عبارة عن أغذية للبويضة المخصبة.

ـ يقلل من حركة عضلة الرحم، وكذلك يقلل من استثارة الرحم، حساسية الرحم لهرمون Oxytocin

ـ يؤمن الغذاء للجنين.

ـ يساعد على إبقاء الحمل وتثبيته، وخاصة في الأشهر الأولى من الحمل.

ـ يؤدي إلى إكمال نضوج الغدد الثديية.

Progestational Agents

هذه الأدوية لها تأثير مشابه للبروجستيرون، وهذه المواد التصنيعية إذا أعطيت بجرعات مناسبة فإنها يمكن أن تمنع التبيض، وهذا يعرفنا بأن هذه الهرمونات قد تستعمل كمانعات للحمل. وتعمل هذه المانعات للحمل عن طريق تثبيط إفراز LH (RF) عن طريق تثبيط السيلانات العصبية الواصلة إلى تحت المهاد. إن هذا التثبيط يكون أقوى بوجود كميات قليلة من Oestrogens

الايستروجينات Oestrogens

تفرز هذه الهرمونات من المبايض، المشيمة، قشرة الكظر، الخصية. وهذه الهرمونات مسؤولة عن نمو وتطوير قناة فالوب، الرحم، المهبل، وكذلك الأعضاء الجنسية الخارجية عند مرحلة البلوغ. وكمية هذه الهرمونات المفرزة في الجسم هي من ٢٠٠ ـ ٥٠٠ ميكروجرام يومياً عند المرأة. بينما تصل كمية الهرمونات المفرزة في جسم الرجل تتراوح إلى ٥٠ ميكروجرام يومياً.

ومن هذه الهرمونات التي تفرز من المبايض:

أ ـ Oestradiol

ب ـ Oestrone

ج ـ Oestriol

التأثيرات الفيزيولوجية للأيستروجينات :

١ ـ تؤدي إلى التغييرات المتشعبة التي تحدث في الرحم خلال المرحلة الايستروجينية من الدورة الشهرية عند النساء .

٢ ـ تزيد من إفرازات قناة فالوب ، وكذلك تزيد من حركة قناة فالوب لتسهل من تحريك البويضة داخل الرحم .

٣ ـ تسبب في سماكة فتحة المهبل .

٤ ـ هذه الهرمونات التي تفرز أثناء مرحلة البلوغ تسبب نمو شفرتي المهبل .

٥ ـ تزيد من حساسية الحويصلات النسائية للهرمونات الاغتذائية .

٦ ـ تتسبب في نمو ونضوج الغدد الثديية عند البلوغ .

التأثيرات الجهازية :

١ ـ تزيد من سرعة نمو العظام .

٢ ـ تثبط من تأثيرات هرمون النمو .

٣ ـ تساعد على نعومة جسم الأنثى وعلى ظهور مظهرها الخارجي .

٤ ـ مسؤولة عن السلوك الأنثوي .

٥ ـ تساعد على نمو الشعر في منطقة العانة .

التأثيرات على الغدد الصماء :

١ ـ بكميات قليلة تساعد على إفراز LH ، وبكميات كبيرة تثبط من إفراز LH

٢ ـ بكميات كبيرة تثبط من إفراز TSH, GH

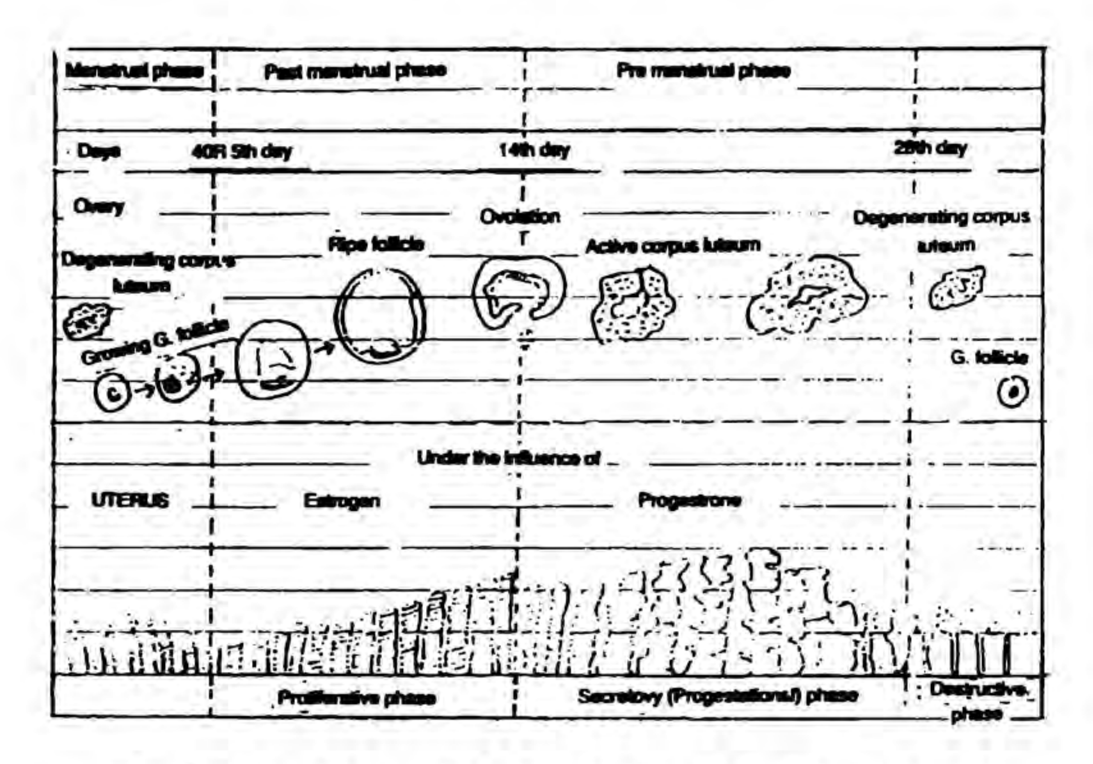
التأثيرات الاستقلابية :

١ ـ تقلل من استهلاك الكاربوهيدرات .

٢ ـ تساعد على تكوين البروتينات بجرعات عالية .

٣ ـ تقلل من تركيز الكوليسترول في الجسم .

٤ ـ تساعد على انحباس الصوديوم ، الكلورايد والماء داخل الأنسجة .



التغيرات التي تحدث في كل من المبيض (نضوج البويضة) وفي جدار الرحم (استعداداً لاستقبال البويضة)

موانع الحمل الفموية

Oral Contraceptives

تتمتع هذه المجموعة من الأدوية بشهرة عالية وكبيرة وخاصة في الفترة الأخيرة من هذا القرن، وذلك نظراً للزيادة الرهيبة في عدد السكان.

يمكن أن نعرف مانعات الحمل الفموية بأنها تلك الأدوية التي تمنع اتحاد البويضة مع الحيوان المنوي الفعاله فموياً. وتعمل مانعات الحمل بإحدى طريقين هما:

أ ـ تثبيط التبيض Inhibition of ovulation

ب ـ التدخل في إفرازات عنق الرحم.

هناك نوعان من الأدوية الفموية مانعات الحمل هما:

١ ـ مركبات تجمع ما بين Oestrogens و Progestins

تحتوي هذه الأدوية على أحد الأدوية التالية من مجموعة Oestrogens

أ ـ Ethinylestradiol

ب ـ 3-Methyl ether estradiol, Mestranol

وكذلك تحتوي على أحد الأدوية المقلدة للبروجسترون مثل:

أ ـ مجموعة 19-Nortestosterone

ب ـ مشتق من البروجسترون Progestrone derivative

طريقة الاستعمال Mechanism of action

١ ـ حبة يومياً من اليوم الخامس للدورة الشهرية (بداية النزيف) وحتى اليوم الخامس والعشرين منها.

٢ ـ تعطى مركبات Oestrogens من اليوم الخامس للدورة الشهرية وحتى اليوم العشرين منها بواقع حبة يومياً. ومن اليوم الواحد والعشرين لغاية اليوم الخامس والعشرين. تعطى المركبات مجتمعة أي مركبات الايستروجين والبروجسترون معاً بواقع حبة مشتركة يومياً.

٣ ـ حبة يومياً من اليوم الخامس للدورة ولمدة ١٦ يوماً Oestrogen فقط، ومن ثم ٥ أيام من Progestin/Oestrogen ومن ثم لمدة ٧ أيام حبوب كاذبة Placebo

٤ ـ حقنة شهرية Progestin/Oestrogin

آلية الفعل:

يبدو أن التركيب الذي يجمع بين المركبين يؤدي إلى تثبيط زيادة FSH وكذلك زيادة إفراز LH خلال الدورة الشهرية عن طريق تثبيط GnHRF من تحت المهاد. وبالتالي فإن نضوج الحويصلة وتكوينها لا يحدث، وكذلك فإن عملية التبيض لا تحدث أيضاً.

إذن يمكن أن نعتبر أن هذه الأدوية تمنع من عملية الإباضة Ovulation

التأثيرات الأخرى:

ـ تؤدي إلى رقة وهشاشة في عضلة الرحم.

ـ زيادة نسبة السكر في الدم، وكذلك ظهور الجلوكوز في البول.

ـ غثيان، قلة النوم، قيء، انحباس الماء، كبر الثدي، ألم في عضلة الثدي، وزيادة الإفرازات المهبلية.

ـ يمكن أن تسبب عدم انتظام في الدورة الشهرية.

ـ لقد لوحظ علاقة بين هذه الأدوية ومرض انسداد الشرايين.

- تزيد من ارتفاع ضغط الدم.

- بالرغم من ثبوت أن Oestrogens مولدة للسرطان في الحيوانات، إلاّ أن استعمال هذه الأدوية الكثيف خلال الفترة السابقة أكثر من ٢٠ عاماً لم تشر إلى وجود هذه الخاصية عند الإنسان.

مستحضرات هذه المجموعة:

أدوية مقلدة للبروجسترون ضعيفة (تأثيرها بتركيز ١ ملغم من Progestrogenic activity :

Norethisterone

Ethynodiol diacetate — أقوى من الأول بـ مرتين.

Norgestril — أقوى من الأول بـ ١٥ مرة.

Trade Name	Oestrogen Component	Progestin Component
Microgynon	Ethinyl estradiol 0.03 mg	Norgestel 0.15 mg
Eugenone	.. ..	.. 0.25 mg
Eugenon 50	.. 0.05 mg	.. 0.25 mg
Lyndiol	..	Lynestrenol 1.00 mg
Anovlar 21		Norethisterone 4.00 mg
Ovulen 50		Ethynodiol 1.00 mg
Ovral		Norgestrel 0.05 mg

مركبات مقلدة للبروجسترون لوحدها

أ - Chlormadinone Acetate Medroxyprogesterone

يعطى هذا الدواء يومياً بجرعة 0.5 ملغم، ويسبب نقص إفرازات عنق الرحم. وبجرعات كبيرة يمكن أن يمنع الإباضة. بجرعة 0.5 Mg يمكن أن يمنع الحمل من دون أن يؤثر على الإباضة، حيث إن آلية عمله هي أنه يجعل طبقة الرحم خشنة، صعبة، لزجة، ومقاومة لدخول الحيوانات المنوية لتصل إلى البويضة. لا يتدخل في إفراز LH بجرعات عادية.

ب ـ Levonorgestrel

مركب من مركبات 19-Non testosterone بتأثير قوي. يعطى يومياً بجرعة ٥٠ ـ ٧٥ ميكروغرام. يعمل بعدة طرق منها:

أ ـ يقلل من قدرة الحيوان المنوي على دخول الطبقة الداخلية للرحم.

ب ـ يسبب وجبات من النزيف القوي وغير المنتظم.

ج ـ Lynestrenol

د ـ Ethinodiol

هـ ـ Medroxyprogesterone (Provera)

مقلد للبروجسترون قوي. فعال فموياً وحقناً. يعطى مع مركبات Oestrogens كمانع للحمل.

الأدوية الحاثة للإباضة

Ov ulation Inducing Agents

كلوميفين Clomphene Citrate

هذا الدواء مضاد للايستروجين Antiestrogenic قوي، كمضاد للأيستروجين، ولكن تأثيره كمقلد للايستروجين ضعيف.

يفترض أن تركيبه مشابه للايستروجينات، وعن طريق ذلك تحيل مستقبلات الايستروجين في الرحم مما يساعد على إفراز LH, FSH من النخامية، وبذلك يساعد على الإباضة.

ومن أعراضه الجانبية:

أ ـ احمرار ساخن.

ب ـ زيادة في حجم المبيض.

ج ـ تكون الأكياس على المبايض وبداخلها مما قد يسبب نزيفاً.

د ـ ولادة التوائم المشوهة.

المراجع العربية

١ ـ مبادىء علم الأدوية والعلاج: ترجمة الدكتورة زينب حلمي حسين، دار ماكجروهيل للنشر، المملكة المتحدة ١٩٧٣م.

٢ ـ علم تأثير الأدوية: د. نذير العظمة ودكتورة فهمية عثمان، جامعة دمشق، مطبعة الاتحاد، دمشق ١٩٨٩م.

٣ ـ تأثير الأدوية (الجزء العلمي): د. نذير العظمة، جامعة دمشق، مطبعة الاتحاد، دمشق ١٩٩٠م.

٤ ـ علم الأدوية: د. عبد الرؤوف عباس، مطبعة الداوودي، دمشق.

٥ ـ مبادىء علم الأدوية: للصيدلاني خليل قطاونة، نقابة الصيادلة الأردنية، عمان ١٩٨٠م.

٦ ـ الوجيز في علم الدواء: الصيدلاني عبد الرؤوف الروابدة، عمان ١٩٨١م.

List Of Referances

1 - Bevan & Thompson. Essential of Pharmacology, 3rd Edition., Harber & Row, 1983.

2 - Joseph R. Dipalma. Basic Pharmacology In Medicine, 2nd Edition., Library of Congress, 1981.

3 - D.R.Laurence & P.N.Bennett. Clinical Pharmacolgy, 6th Edition., E.L.B.S. 1987.

4 - Krupp Chatton8 Current Medical Diagnosis & Treatment, 9th Edition., Large Medical Publication, 1978.

5 - Andrew Wilson. Applied Pharmacology, 11th Edition., Churchill Livingston, New York, 1975.

6 - D.S. Satockar & S.D.Bhandarkar. Pharmacology & Pharmacotheraputics, 8th Edition., Popular Prakashan, Bompay, 1983.

7 - Frederic H. Meyers. Review of Medical Pharmacology. 5th Edition., Large Medical Publisher, 1974.

8 - A.S.V.Burgen & J.F.Mitchell. Gaddum's Pharmacology, 8th Edition., Oxford Medical Publication, London, 1978.

9 - British Pharmacorapia. Pharmaceutical Press.

10 - U.S.P. Convention, U.S.A.

11 - Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition.

12 - Medical Pharmacology By Meyers, Jawetz, Goldfein.

13 - Text book of Pharmacognosy By Wallis.

الفهرس